(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/765 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61K 31/74 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0111741
(43) 공개일자 2006년10월27일

(21) 출원번호 10-2006-7021186(분할)
(22) 출원일자 2006년10월12일
(62) 원출원 특허10-2000-7007608
원출원일자 : 2000년07월10일 심사청구일자 2003년11월24일
번역문 제출일자 2006년10월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/000028 (87) 국제공개번호 WO 1999/34787
국제출원일자 1999년01월04일 국제공개일자 1999년07월15일

(30) 우선권주장 09/004,963 1998년01월09일 미국(US)
09/166,453 1998년10월05일 미국(US)

(71) 출원인 젠자임 코포레이션
미국, 메사추세츠주 02142, 캠브리지, 500 켄돌 스트리트

(72) 발명자 맨드빌, 더블유., 해리, 3세
미국 01940 매사추세츠 린필드 필링스 폰드 로드 7
화이트사이드스, 죠지, 엠.
미국 02458 매사추세츠 뉴톤 그래스미어 스트리트 124
홀름스-화리, 스티븐, 랜달
미국 02476 매사추세츠 알링톤 노오포크 로드 20

(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) 지방-결합성 중합체

요약

본 발명은 비만 치료 방법, 식이 지방 흡수의 감소 방법, 및 환자의 과트리글리세라이드혈증의 치료 방법 및 상기 방법에 사용되거나 치료제의 제조에 사용되는 특정 중합체에 관한 것이다. 상기 방법은 사람과 같은 포유동물에 하나 이상의 지방-결합성 중합체의 치료적 유효량을 경구 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 지방-결합성 중합체의 투여는 소화되기 전에 신체로부터 지방의 배설을 촉진시키며, 최소의 부작용 및 낮은 독성을 나타낸다. 한 바람직한 구현예에서는, 하나 이상의 지방-결합성 중합체는 하나 이상의 리파아제 저해제, 예컨대 립스타틴 및 테트라히이드로립스타틴과 병용 투여된다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

발명의 배경

사람의 비만은 미국에서 임상적으로 과체중으로 생각되는 약 9천 7백만명의 사람들에 있어서 건강 문제로 인식된다. 체지방의 축적 또는 유지는 칼로리 섭취와 직접적인 관계가 있다. 따라서, 비만을 제거하기 위하여 체중 조절을 하는 가장 일반적인 방법 중의 하나가 비교적 저지방, 저칼로리 식이, 즉 "표준 식이" 보다 저지방 및 저칼로리를 함유하거나 환자의 일반적 소비량을 함유하는 식이를 사용하는 것이다.

매우 많은 식품원 중의 지방의 존재는 저지방 식이로 사용될 수 있는 식품원을 크게 제한한다. 또한, 지방은 많은 식품의 맛, 외관 및 물리적인 특성에 기여한다. 이처럼, 저지방 식이의 허용성 및 이러한 식이의 유지는 어렵다.

비만을 억제하기 위하여 다양한 화학적 접근법들이 제안되어 왔다. 덱스트로암페타민, 비-암페타민성 약물인 펜테르민 및 펜플루라민의 복합제("Phen-fen") 및 덱스펜플루라민(Redux) 단일제제와 같은 식욕 억제제는 심각한 부작용과 관련된다. OLESTRA^{TM}, 광유 또는 네오펜틸 에스테르(참조: 미국 특허 제 2,962,419호)와 같은 비소화성 물질이 식이 지방의 대체품으로서 제안되어 왔다. 가르시니아 산 및 그의 유도체는 지방산 합성을 저해함으로써 비만을 치료하는 것으로 기술되어 왔다. 팽창성 가교 비닐 피리딘 수지는 미국 특허 제 2,923,662호에서와 같이 비-영양성 벌크를 제공하는 기전에 의한 식욕 억제제로서 기술되어 왔다. 극단적인 경우에는 일시적인 회장 바이패스 수술과 같은 외과적인 기술이 사용된다.

그러나, 상기한 바와 같은 비만을 치료하는 방법은 가장 유력한 비만 억제 기술로 남아 있는 식이요법 조절과 함께 심각한 단점이 있다. 이처럼, 비만 치료를 위한 새로운 방법이 요구된다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

발명의 개요

본 발명은 비만 치료 방법, 식이 지방 흡수의 감소 방법, 및 환자의 과트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia)의 치료 방법 및 상기 방법에 사용되거나 치료제의 제조에 사용되는 특정 중합체에 관한 것이다. 상기 방법은 사람과 같은 포유동물에 지방-결합성 중합체의 치료적 유효량을 경구 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 지방-결합성 중합체의 투여는 소화 없이, 신체로부터 지방의 배설을 촉진시키고, 최소의 부작용 및 낮은 독성을 나타낸다. 한 바람직한 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 Hadvary *et al.*의 미국 특허 제 4,598,089호에 기술된 췌장 리파아제 저해제와 같은 리파아제 저해제의 치료적 유효량과 병용하여 투여된다. 병용 투여는 리파아제 저해제, 특히 췌장 리파아제 저해제인 립스타틴(lipstatin) 및 테트라하이드로립스타틴이 단독으로 투여될 때 종종 일어나는 바람직하지 않은 부작용을 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 리파아제 저해제의 투여에 기인한 심각한 부작용은 지방설사, 또는 지방변이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 지방-결합성 중합체는 하나 이상의 지방-결합 부위를 포함한다. 지방-결합 부위는 양전하를 가진 부위, 소수성인 부위 또는 양전하를 가진 소수성 부위를 포함할 수 있다.

한 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 폴리알킬아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리알킬메타크릴레이트, 폴리메타크릴아미드, 폴리-N-알킬아크릴아미드, 폴리-N-알킬메타크릴아미드, 이들의 치환된 유도체 및 이들의 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 지방족 중합체이다. 예를 들면, 상기 중합체의 치환된 유도체는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 알킬기, 및 치환 또는 비치환된 아릴기와 같은 하나 이상의 치환기를 특징으로 할 수 있다. 알킬기 또는 아릴기 상에서 사용에 적당한 치환기는 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 할로겐, 아민, 및 암모늄기와 같은 양이온성기 또는 중성기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, 상기 중합체는 폴리(디메틸아미노 프로필아크릴아미드), 폴리(트리메틸암모늄 에타크릴레이트), 폴리(트리메틸암모늄 에틸 메타크릴레이트), 폴리(트리메틸암모늄 프로필 아크릴아미드), 폴리(도데실아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 메타크릴레이트) 및 이들의 공중합체일 수 있다.

다른 구현예에서는, 지방 결합성 중합체는 합성 아민 중합체이다. 본 발명의 용도로 적당한 아민 중합체는 폴리(알릴아민), 폴리에틸렌이민, 폴리(비닐아민), 폴리(디알릴아민), 및 폴리(디알릴메틸아민)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

또 다른 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 히드록시-함유 중합체, 예컨대 폴리(비닐알코올)이다.

한 특정한 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 하나 이상의 소수성 부위가 아민 중합체의 아민 질소의 부분에 결합된 아민-함유 중합체이다. 한 특정한 구현예에서는, 아민 질소의 약 1 내지 약 60%, 바람직하게는 약 1 내지 약 30%가 치환되어 있다.

다른 구현예에서는, 지방-결합성 중합체의 소수성 부위는 소수성 부분, 예컨대 치환 또는 비치환된, 노르말, 분지형 또는 고리형의 4개 이상의 탄소를 가지는 알킬기를 포함할 수 있다. 한 특정한 구현예에서는, 소수성 부분은 약 4 내지 30개 탄소의 알킬기이다.

다른 구현예에서는, 소수성 부위는 말단 소수성 치환기를 가진 4차 아민-함유 부분이다. 소수성 부분 및/또는 4차 아민-함유 부분을 포함할 수 있는 적당한 소수성 부위는 본원 및 이들의 전문이 본원에 참고문헌으로 인용되는 미국 특허 제 5,607,669호, 제 5,679,717호 및 제 5,618,530호에 기술되어 있다.

또 다른 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 이들의 전문이 본원에 참고문헌으로 인용되는, 1998년 1월 9일자 출원된 미국 출원 제 09/005,379호 및 1998년 10월 5일자 출원된 미국 출원 제 09/166,510호에 기술된 바와 같은 리파아제 저해제에 의해 대체된다.

본 발명의 중합체는 우수한 지방 결합 성질 및 낮은 독성과 같은 바람직한 약리학적 성질을 제공한다. 또한, 지방-결합성 중합체가 본원에 기술된 바와 같은 라파아제 저해제와 병용 투여될 때, 리파아제 저해제 단독 투여시에 경험되는 지방설사와 같은 바람직하지 않은 부작용이 감소될 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 특징 및 다른 상세한 설명은 이제 보다 더 상세히 기술될 것이고, 청구범위에서와 같이 이하에서 잘 지적될 것이다. 본 발명의 특정한 구현예들은 본 발명을 한정하는 것이 아니라, 예시로서 제시되는 것으로 해석될 것이다. 본 발명의 기본적인 특징은 본 발명의 범위에서 벗어나지 않는 다양한 구현예에서 사용될 수 있다.

한 측면에서는, 본 발명은 포유동물에 하나 이상의 지방-결합성 중합체의 치료적 유효량을 경구 투여하는 단계를 포함하는 비만 치료 방법에 관한 것이다. 바람직한 구현예에서, 지방-결합성 중합체는 리파아제 저해제의 치료적 유효량과 병용 투여된다.

다른 측면에서는, 본 발명은 포유동물에 하나 이상의 지방-결합성 중합체의 치료적 유효량을 경구 투여하는 단계를 포함하는 식이 지방 흡수의 감소 방법에 관한 것이다. 바람직한 구현예에서는, 지방-결합성 중합체가 리파아제 저해제의 치료적 유효량과 병용 투여된다.

또 다른 측면에서는, 본 발명은 포유동물에 하나 이상의 지방-결합성 중합체의 치료적 유효량을 경구 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 과트리글리세라이드혈증의 치료 방법에 관한 것이다. 바람직한 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 리파아제 저해제의 치료적 유효량과 병용 투여된다.

본 발명의 특정한 측면은 포유동물에 지방-결합성 중합체의 치료적 유효량을 경구 투여하는 단계를 포함하는 지방설사 치료 방법에 관한 것이다. 특정한 구현예에서는, 지방설사는 리파아제 저해제의 투여 결과로 일어난다.

또한, 본 발명은 본 발명의 방법에서 유용한 지방-결합성 중합체에 관한 것이다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "리파아제"는 중성 지질에서 에스테르 결합을 가수분해하는 어디에나 있는 효소이다. 리파아제의 예로서 췌장 및 위 리파아제가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 리파아제의 바람직한 기질은 수불용성이다. 리파아제는 지질/물 계면의 존재하에서 최대 활성을 나타낸다. 예를 들면, 식이성 트리글리세라이드 흡수의 중요한 효소인 췌장 리파아제는 물/지질 계면에서 답즙염 및 코-리파아제(co-lipase)와 함께 활성을 발휘한다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "리파아제 저해제"는 리파아제, 예컨대 위 및 췌장 리파아제의 작용을 저해할 수 있는 화합물을 언급한다. 그의 전문이 본원에 참고문헌으로 인용되는 Hadvary *et al.*의 미국 특허 제 4,598,089호에 기술된 립스타틴 및 그의 테트라하이드로 유도체인 테트라하이드로립스타틴은 콜레스테롤 에스테르 가수분해효소 뿐만 아니라 위 및 췌장 리파아제 모두에 대한 강력한 저해제이다. 립스타틴은 미생물 기원의 천연물이고, 테트라하이드로립스타틴은 립스타틴의 촉매 수소화의 결과물이다. 다른 리파아제 저해제는 판클리신(Panclicin)으로 일반적으로 지칭되는 화합물류를 포함한다. 판클리신은 테트라하이드로립스타틴의 동족체이다(참조: 예컨대, 전문이 본원에 참고문헌으로 인용되는 Mutoh M. *et al.*, "판클리신, 신규의 췌장 리파아제 저해제, II. 구조적 설명", *The journal of Antibiotics, 47*(12): 1376-1384 (1994)).

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "지방-결합성 중합체"는 지방을 흡수, 결합 또는 연합함으로써 위장관에서 지방 소화, 가수분해, 또는 흡수를 부분적으로 또는 완전히 저해 및/또는 소화 이전에 체내로부터 지방의 제거를 촉진한다. 지방-결합성 중합체는 하나 이상의 지방-결합성 부위를 포함한다. 본원에서 정의된 바와 같은 "지방-결합성 부위"는 양으로 하전된 부위, 소수성 부위, 또는 양으로 하전되기도하고 소수성이기도 한 부위를 포함할 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "지방"은 일반적으로 지방산의 글리세롤 에스테르로 구성된 고체 또는 액체 오일이다. 지방원은 동물 및 식물 지방 모두를 포함하며, 예컨대 포화 및/또는 불포화 지방산의 트리글리세라이드 에스테르, 유리 지방산, 디글리세라이드, 모노글리세라이드, 인지질 및 콜레스테롤 에스테르가 본원에 정의된 바와 같은 지방이다.

다양한 중합체가 본원에 기술된 발명에 사용될 수 있다. 상기 중합체는 지방족, 또는 방향족일 수 있는 합성 중합체이다. 그러나, 지방족인 합성 중합체가 바람직하다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "합성 중합체"는 천연원으로부터 직접적으로 또는 천연형을 약간 유도체화함으로써 얻어질 수 있는 것이 아니다. 또한, 상기 중합체는 소수성, 친수성일 수 있거나 소수성 및/또는 친수성 단량체의 공중합체일 수 있다. 상기 중합체는 비닐알코올, 알릴아민 또는 아크릴산과 같은 올레핀계 또는 에틸렌계 단량체, 또는 축합 중합체로부터 제조될 수 있다.

예를 들면, 중합체는 폴리비닐알코올, 폴리비닐아민, 폴리-N-알킬비닐아민, 폴리알릴아민, 폴리-N-알킬알릴아민, 폴리디알릴아민, 폴리-N-알킬디알릴아민, 폴리알킬렌이민, 기타 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리아크릴산, 폴리알킬아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리메타크릴산, 폴리알킬메타크릴레이트, 폴리메타크릴아미드, 폴리-N-알킬아크릴아미드, 폴리-N-알킬메타크릴아미드, 폴리스티렌, 폴리비닐나프탈렌, 폴리에틸비닐벤젠, 폴리아미노스티렌, 폴리비닐비페닐, 폴리비닐아니솔, 폴리비닐이미다졸릴, 폴리비닐피리디닐, 폴리디메틸아미노메틸스티렌, 폴리트리메틸암모늄 에틸 메타크릴레이트, 폴리트리메틸암모늄 에틸 아크릴레이트, 및 상기의 치환 유도체(예컨대, 이들의 불소화된 단량체) 및 이들의 공중합체를 포함할 수 있다. 또한, 상기 중합체는 치환 및 비치환된, 포화 및 불포화 알킬, 및 치환 또는 비치환된 아릴기와 같은 치환기와 같이 하나 이상의 치환기를 추가적인 특징으로 할 수 있다. 사용하기에 적당한 기는 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 할로겐, 아민, 및 암모늄기와 같은 양이온기 또는 중성기를 포함한다.

특히 바람직한 중합체는 폴리알킬아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리알킬메타크릴레이트, 폴리메타크릴아미드, 폴리-N-알킬아크릴아미드, 폴리-N-알킬메타크릴아미드 및 이들의 공중합체를 포함한다. 이러한 중합체는 치환 또는 비치환된, 포화 및 불포화 알킬기, 및 치환 또는 비치환된 아릴기와 같은 하나 이상의 치환기를 추가적인 특징으로 할 수 있다. 적당한 치환기는, 예컨대 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아르알킬, 할로겐, 아민, 및 암모늄기와 같은 양이온기 또는 중성기를 포함한다.

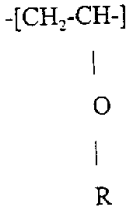
다른 특히 바람직한 중합체는 폴리알릴아민, 폴리디알릴아민, 폴리디알릴메틸아민, 폴리비닐아민, 폴리에틸렌이민과 같은 지방족 아민 중합체를 포함한다. 특정한 구현예에서는, 상기 아민 중합체는 아민 중합체의 아민 질소의 일부에 결합된 하나 이상의 소수성 부위를 포함한다. 한 특정한 구현예에서는, 상기 아민 질소의 약 1 내지 약 60%, 바람직하게는 약 1 내지 약 30%가 치환된다.

한 구현예에서는, 지방-결합성 중합체의 소수성 부위는 소수성 부분, 예컨대 4개 이상의 탄소를 가진 치환 또는 비치환된, 노르말, 분지형 또는 고리형의 알킬기를 포함할 수 있다. 특정한 구현예에서는, 상기 소수성 부분은 약 4 내지 30개 탄소의 알킬기이다.

다른 구현예에서는, 소수성 부위는 말단 소수성 치환기를 가진 4차 아민 함유 부분이다.

또 다른 구현예에서는, 지방-결합성 부위는 위장관내 존재 조건 하에서 양전하를 가질 수 있는 질소, 예컨대 아민의 질소를 포함한다. 예컨대, 4차 아민-함유 부분, 또는 폴리아민의 질소가 있다.

또 다른 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 히드록시-함유 중합체, 예컨대 추가로 지방-결합성 부위를 포함할 수 있는 폴리(비닐알코올)이다. 예를 들면, 상기 중합체는 하기 화학식을 가지는 반복 단위를 포함한다:



상기식에서, R은 소수성 부위이다.

청구된 발명에서 사용될 수 있는 다른 중합체 및 제조 방법은 특허 문헌, 예컨대 이들의 전문이 본원에서 참고문헌으로 인용되는 미국 특허 제 5,487,888호, 제 5,496,545호, 제 5,607,669호, 제 5,618,530호, 제 5,624,963호, 제 5,667,775호 및 제 5,679,717호 및 출원중인 미국 출원 번호 제 08/471,747호, 제 08/482,969호, 제 08/567,933호, 제 08/659,264호, 제 08/823,699호, 제 08/835,857호, 제 08/470,940호, 제 08/461,298호, 제 08/826,197호, 제 08/777,408호, 제 08/927,247호, 제 08/964,956호, 제 08/964,498호, 및 제 08/964,536호에 공표되었다.

중합체는 선형이거나 가교될 수 있다. 가교는 공중합체를, 예컨대 아민기와 반응하여 공유 결합을 형성하는 친전자성기와 같은 2개 이상의 작용기를 가진 하나 이상의 가교제와 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 이 경우에 가교는, 예컨대 중합체 아미노기의 친전자성기에 대한 친핵성 공격에 의해 일어날 수 있다. 이 결과 상이한 중합체 가닥의 2개 이상의 아미노 질소 원자를 연결하는 가교 단위가 형성된다. 이러한 타입의 적당한 가교제는 아실 클로라이드, 에폭시드, 및 X가 할로, 토실 또는 메실기와 같은 적당한 이탈기인 알킬-X로부터 선택된 2개 이상의 기를 가진 화합물을 포함한다. 이러한 화합물의 예는 에피클로로히드린, 석시닐 디클로라이드, 아크릴로일 클로라이드, 부탄디올디글리시딜 에테르, 에탄디올디글리시딜 에테르, 피로멜리트산 이수무물, 및 디할로알칸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 가교제는 본원에서 다작용성 가교제로서 언급된다.

중합체 조성물은 중합 반응 혼합물내에 가교제로서 다작용성 공단량체(co-monomer)를 포함시킴으로써 가교될 수도 있다. 다작용성 공단량체는 2개 이상의 성장 중합체 사슬에 결합함으로써 사슬을 가교시킬 수 있다. 적당한 다작용성 공단량체는 디아크릴레이트, 트리아크릴레이트, 및 테트라아크릴레이트, 디메타크릴레이트, 디아크릴아미드, 및 디메타크릴아미드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특수한 예로서 에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 프로필렌 글리콜 디아크릴레이트, 부틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 부틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 메틸렌 비스(메타크릴아미드), 에틸렌 비스(아크릴아미드), 에틸렌 비스(메타크릴아미드), 에틸리덴 비스(아크릴아미드), 에틸리덴 비스(메타크릴아미드), 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트, 비스페놀 A 디메타크릴레이트, 및 비스페놀 A 디아크릴레이트가 포함된다. 다른 적당한 다작용성 단량체는 디비닐벤젠과 같은 폴리비닐아렌을 포함한다.

가교제의 양은 일반적으로 가교제 및 단량체의 혼합 중량을 기준으로 약 0.5 내지 약 25 중량%, 바람직하게는 1 내지 20%이다. 일반적으로, 가교제가 다작용제인 경우, 중합체와 반응하는 가교제의 양은 단량체상에 존재하는 친핵체, 예컨대 아민의 약 0.1 내지 20%가 가교제와 반응하도록 하기에 충분하다. 한 바람직한 구현예에서는, 친핵성 부위, 예컨대 아민의 약 3 내지 15%가 다작용성 가교제와 반응한다.

지방-결합성 중합체의 소수성 부위는, 예컨대 약 4개 이상의 탄소를 가진 치환 또는 비치환된, 노르말, 분지형 또는 고리형의 알킬기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, 4개 이상의 탄소의 알킬기와 같은 소수성 부분은 지방-결합성 중합체에, 예컨대 지방-결합성 중합체의 아민을 통하여 결합될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "소수성 부분"은 별개의 존재로서, 물 보다는 옥탄올에 보다 더 용해성인 부분이다. 예를 들면, 옥틸기(C_8H_{17})은 그의 모 알칸인 옥탄이 물 보다는 옥탄올에서 더 큰 용해성을 가지기 때문에 소수성이다. 소수성 부분은 포화 또는 불포화, 치환 또는 비치환된 탄화수소기이다. 이러한 기는 4개 이상의 탄소를 가진 치환 또는 비치환된, 노르말, 분지형 또는 고리형의 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴알킬기 또는 헤테로아릴알킬기 및 치환 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴기를 포함한다. 바람직하게는, 소수성 부분은 약 4 내지 30개 탄소의 알킬기를 포함한다. 적당한 소수성 부분의 특수한 예로서, 하기 알킬기 n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실, n-테트라데실, n-

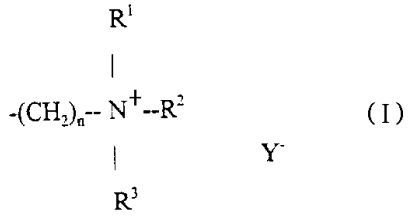
옥타데실, 2-에틸헥실, 3-프로필-6-메틸 데실 및 이들의 조합물을 포함한다. 적당한 소수성 부분의 다른 예로서 6개 이상의 탄소의 할로알킬기(예컨대, 10-할로데실), 6개 이상의 탄소의 히드록시알킬기(예컨대, 11-히드록시운데실), 및 아르알킬기(예컨대, 벤질)를 포함한다.

지방-결합성 중합체의 양으로 하전된 부위는, 예컨대 위장관내 존재 조건 하에서 양전하를 가질 수 있는 아민 질소 및 4차 아민-함유 부분을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적당한 4차 아민-함유 부분은 암모니오알킬기로서도 지칭되는 알킬 트리알킬암모늄기를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "암모니오알킬"은 3개의 추가적인 치환기를 지니고 있는 질소에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다. 따라서, 상기 질소 원자는 암모늄 질소 원자를 중합체에 연결시키는 하나의 알킬렌 치환기, 및 약 1 내지 약 24개의 탄소를 가진 3개의 추가적인 말단 알킬 치환기를 가지는 암모늄 질소이다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 4차 아민-함유 부분의 "말단 치환기"는 중합체 골격 및 4차 암모늄 중심 질소 사이의 탄소 사슬이 아닌 4차 아민 질소상의 3개의 치환기중의 어느 하나이다. 한 특정한 구현예에서는, 중합체는 아민 중합체이고 알킬렌기는 암모늄 질소 원자를 중합체의 질소 원자에 연결시킨다. 다중 부분은 중합체 조성물의 동일한 아민 및/또는 상이한 아민과 결합될 수 있는 것으로 해석되어야 한다.

다른 구현예에서는, 4차 아민-함유 부분은 약 4 내지 24개 탄소를 가진 알킬기와 같은 하나 이상의 말단 소수성 알킬 치환기를 함유함으로써, 소수성 부위와 양으로 하전된 부위를 함께 제공할 수 있다.

암모니오알킬기는 약제학적으로 허용가능한 산의 짝염기와 같은, 음으로 하전된 반대이온을 추가로 포함할 것이다. 적당한 반대이온의 예는 Cl^-, PO_4^-, Br^-, $CH_3SO_3^-$, HSO_4^-, SO_4^{2-}, HCO_3^-, CO_3^{2-}, 아세테이트, 락테이트, 석시네이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아스코르베이트, 시트레이트, 말레에이트, 폴레이트, 아미노산 유도체, 및 누클레오티드를 포함한다.

적당한 암모니오알킬기는 하기 화학식이다:



(I)

상기식에서, R^1, R^2 및 R^3는 알킬기를 나타내며, 각 R^1 내지 R^2는 독립적으로 약 1 내지 약 24개의 탄소 원자의 탄소 원자 사슬 길이를 가진 노르말 또는 분지형, 치환 또는 비치환된 알킬기이고, n은 2 이상의 값을 가진 정수이며, Y는 음으로 하전된 반대이온이다. 한 특정한 구현예에서는, R^1, R^2 및 R^3는 모두 메틸기이고 n은 약 2 내지 약 12의 정수이다(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12).

중합체, 예컨대 아민-함유 단량체 또는 반복 단위의 아민, 및 알킬 트리알킬암모늄기의 암모늄 질소 사이에 알킬렌 연결기를 제공하는 알킬기는 2개 이상의 탄소 원자 길이이다. 바람직한 알킬렌 연결기의 예는 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 옥틸 및 데실기이다. 적당한 4차 아민-함유 부분의 예는 3-(트리메틸암모니오)프로필; 4-(트리메틸암모니오)부틸; 6-(트리메틸암모니오)헥실; 8-(트리메틸암모니오)옥틸; 10-(트리메틸암모니오)데실; 12-(트리메틸암모니오)도데실 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 아민-함유 부분은 6-(트리메틸암모니오)헥실기이다.

대안적으로, 4차 아민-함유 부분 및 소수성 부분은 동일한 치환기내에 존재함으로써, 양으로 하전되고 소수성인 부분을 함께 모두 제공한다. 예를 들면, 4차 아민-함유 부분의 4차 아민 질소 또는 암모늄 질소는 2개 이상의 탄소를 가진 알킬렌에 의하여 중합체 골격에 결합된다. 그러나, 암모늄 질소의 3개의 말단 치환기(R^1, R^2 및 R^3)중 하나 이상은 4 내지 약 24개 탄소를 가진 소수성 알킬기이다. 나머지 말단 치환기는 각각 독립적으로 노르말 또는 분지형, 치환 또는 비치환된, 1 내지 약 24개 탄소 또는 하나의 수소 원자를 가진 알킬기이다. 다른 구현예에서는, 3개의 말단 치환기중 2개 이상이 4 내지 약 24개의 탄소를 가진 소수성 알킬기이고, 나머지는 1 내지 약 24개의 탄소 또는 하나의 수소 원자를 가진다. 다른 구현예에서는, 말단 치환기 3개 모두가 6 내지 약 24개 탄소를 가진 소수성 알킬기일 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "소수성 알킬기"는 이전에 정의된 바와 같이, 4 내지 약 24개 탄소를 가진 치환 또는 비치환된 소수성인 알킬기를 포함한다. 소수성 알킬기는, 예컨대 6 내지 24개 탄소를 가진 노르말 또는 분지형의, 치환 또는 비치환된 알킬기일 수 있다.

소수성 및 4차 아민-함유 치환기를 모두 제공하는 4차 아민-함유 부분의 특정한 예는 4-(디옥틸메틸암모니오)부틸; 3-(도데실디메틸암모니오)프로필; 3-(옥틸디메틸암모니오)프로필; 3-(데실디메틸암모니오)프로필; 5-(도데실디메틸암모니오)펜틸; 6-(디메틸데실암모니오)헥실; 6-(데실디메틸암모니오)헥실; 3-(트리데실암모니오)프로필; 3-(도코실디메틸암모니오)프로필; 6-(도코실디메틸암모니오)헥실; 4-(도데실디메틸암모니오)부틸; 3-(옥타데실디메틸암모니오)프로필; 3-(헥실디메틸암모니오)프로필; 3-(메틸디옥틸암모니오)프로필; 3-(디데실메틸암모니오)프로필; 3-(헵틸디메틸암모니오)프로필; 3-(디메틸노닐암모니오)프로필; 6-(디메틸운데실암모니오)헥실; 4-(헵틸디메틸암모니오)부틸; 4-(디옥틸메틸암모니오)부틸; 6-(옥틸디메틸암모니오)헥실; 12-(데실디메틸암모니오)도데실; 3-(디메틸운데실암모니오)프로필; 및 3-(테트라데실디메틸암모니오)프로필을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

다른 적당한 4차 아민-함유 부분은 4-(디옥틸메틸암모니오)-4-메틸부틸 및 4-(디옥틸메틸암모니오)-4,4-디메틸부틸과 같은 2차 및 3차 동족체를 포함한다.

본 발명의 지방-결합성 중합체는 예컨대 선형 또는 가교된 것일 수 있는 중합체를 적당한 알킬화제와 반응시킴으로써 또는 알킬화된 단량체를 중합시킴으로써 형성될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아실화제"는 본 발명의 반복 단위를 특징으로 하고 아실화제와 반응할 수 있는 친핵성 부위를 가진 단량체 또는 공중합체와 반응할 때, 아실 치환기, 특히 본원에서 기술된 바와 같은 소수성 아실 치환기가 지방-결합성 중합체상의 하나 이상의 부위, 예컨대 아민-함유 또는 히드록시-함유 단량체 또는 중합체의 아민 질소 원자 또는 히드록시 산소와 각각 공유 결합하도록 하는 반응물을 의미한다. 또한, 다중 치환기가 사용될 때, 이들은 지방-결합성 중합체의 동일한 및/또는 상이한 친핵성 부위, 예컨대 아민-함유의 지방-결합성 중합체의 동일한 및/또는 상이한 아민 질소 또는 히드록시-함유 중합체의 히드록시 산소와 결합될 수 있다.

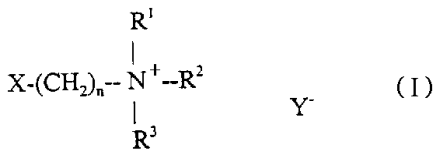
적당한 아실화제는 아실기 또는 아실 유도체, 예컨대 무수물을 포함하는 화합물이다. 예를 들면, 아실화제가 무수 아세트산과 반응할 때, 친핵체는 아세틸기의 첨가에 의해 변형된다. 소수성 부분의 첨가에 적당한 아실화제는 할로(예컨대, 클로로, 브로모, 요오도)와 같은 이탈기와 결합된, 4개 이상의 탄소 원자를 가진 아실기를 함유한다. 활성화된 에스테르도 적당한 아실화제이다. 소수성 부분을 제공하는 적당한 아실화제의 예로서 부티릴 할라이드, 발레릴 할라이드, 헥사노일 할라이드, 헵타노일 할라이드, 옥타노일 할라이드, 노나노일 할라이드, 데카노일 할라이드, 운데카노일 할라이드, 및 이들의 조합물을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알킬화제"는 본 발명의 반복 단위를 특징으로 하고 알킬화제와 반응할 수 있는 친핵성 부위를 가진 단량체 또는 공중합체와 반응할 때, 본원에서 기술된 바와 같은 소수성 치환기가 지방-결합성 중합체상의 하나 이상의 부위, 예컨대 아민-함유 또는 히드록시-함유 단량체 또는 중합체의 아민 질소 원자 또는 히드록시 산소와 각각 공유 결합하도록 하는 반응물을 의미한다. 또한, 다중 치환기가 사용될 때, 이들은 지방-결합성 중합체의 동일한 및/또는 상이한 친핵성 부위, 예컨대 아민-함유의 지방-결합성 중합체의 동일한 및/또는 상이한 아민 질소 또는 히드록시-함유 중합체의 히드록시 산소와 결합될 수 있다.

적당한 알킬화제는 할로(예컨대, 클로로, 브로모 또는 요오도), 토실레이트, 메실레이트 또는 에폭시기와 같은 이탈기와 결합된, 4개 이상의 탄소 원자를 가진 알킬기 또는 알킬 유도체를 포함하는 화합물이다.

소수성 부분을 제공하는 적당한 알킬화제의 예는 n-헥실 할라이드, n-헵틸 할라이드, n-옥틸 할라이드, n-노닐 할라이드, n-데실 할라이드, n-운데실 할라이드, n-도데실 할라이드, n-테트라데실 할라이드, n-옥타데실 할라이드, 및 이들의 조합물과 같이, 4개 이상의 탄소 원자를 가진 알킬 할라이드를 포함한다. 다른 예로서 하기를 포함한다: 4개 이상의 탄소의 알킬기를 포함하는 디할로알칸(예컨대, 1,10-디할로데칸); 4개 이상의 탄소 원자를 가진 히드록시알킬 할라이드(예컨대, 11-할로-1-운데카놀); 아르알킬 할라이드(예컨대, 벤질 할라이드); 6개 이상의 탄소를 가진 알킬 에폭시 암모늄염(예컨대, 글리시딜프로필-트리메틸암모늄염) 및 6개 이상의 탄소를 가진 에폭시알킬아미드(예컨대, N-(2,3-에폭시프로필)부티라미드 또는 N-(2,3-에폭시프로필)헥산아미드). 알킬 할라이드의 바람직한 할로겐 성분은 브롬 및 염소이다. 중합체 조성물과 반응할 때, 제 1 치환기를 포함하는 아민 중합체 반응 생성물의 형성시키는, 특히 바람직한 알킬화제는 1-브로모데칸 및 1-클로로옥탄이다.

4차 아민-함유 부분을 제공할 수 있는 적당한 알킬화제의 예는 하기 화학식을 가진다:



(I)

상기식에서,

R^1, R^2 및 R^3는 알킬기를 나타내며, 각 R은 독립적으로 약 1 내지 약 24개 탄소 원자의 탄소 원자 사슬 길이를 가진 노르말 또는 분지형, 치환 또는 비치환된, 알킬기이이고,

n은 2 이상의 값을 가지는 정수이며,

X는 상기한 바와 같은 이탈기이고,

Y는 음으로 하전된 반대이온이다.

그러므로, 4차 아민 알킬화제의 3개의 말단 치환기중 하나 이상이 4 내지 약 24개 탄소를 가진 소수성 알킬기인 경우에는, 알킬화제는 소수성 부분 및 4차 아민-함유 부분을 모두 제공한다. 이 경우에 알킬렌기는 3개 이상의 탄소 원자의 길이이다.

알킬화제로서 적당한 4차 암모늄 화합물의 특정한 예는 하기를 포함한다:

(4-브로모부틸)디옥틸메틸암모늄 브로마이드;

(3-브로모프로필)도데실디메틸암모늄 브로마이드;

(3-클로로프로필)도데실디메틸암모늄 브로마이드;

(3-클로로프로필)데실디메틸암모늄 브로마이드;

(5-토실펜틸)도데실디메틸암모늄 브로마이드;

(6-브로모헥실)디메틸데실암모늄 브로마이드;

(12-브로모도데실)데실디메틸암모늄 브로마이드;

(3-브로모프로필)트리데실암모늄 브로마이드;

(3-브로모프로필)도코실디메틸암모늄 브로마이드;

(6-브로모헥실)도코실디메틸암모늄 브로마이드;

(4-클로로부틸)도데실디메틸암모늄 브로마이드;

(3-클로로프로필)옥타데실디메틸암모늄 브로마이드;

(3-브로모프로필)옥틸디메틸암모늄 브로마이드;

(4-요오도부틸)디옥틸메틸암모늄 브로마이드;

(2,3-에폭시프로필)데실디메틸암모늄 브로마이드; 및

(6-브로모헥실)도코실디메틸암모늄 브로마이드.

다른 적당한 알킬화제는 (3-브로모부틸)디옥틸메틸암모늄 브로마이드 및 (3-클로로-3,3-디메틸프로필)디옥틸메틸암모늄 브로마이드와 같은 2차 및 3차 동족체를 포함한다.

적당한 알킬 트리메틸암모늄 알킬화제의 예는 하기와 같은 알킬 할라이드 트리메틸암모늄염을 포함한다:

(4-할로부틸)트리메틸암모늄염; (5-할로펜틸)트리메틸암모늄염;

(6-할로헥실)트리메틸암모늄염; (7-할로헵틸)트리메틸암모늄염;

(8-할로옥틸)트리메틸암모늄염; (9-할로노닐)트리메틸암모늄염;

(10-할로데실)트리메틸암모늄염; (11-할로운데실)트리메틸암모늄염;

(12-할로도데실)트리메틸암모늄염; 및 이들의 조합물. 특히 바람직한 4차 아민-함유 알킬화제는 (6-브로모헥실)-트리메틸암모늄 브로마이드이다.

다른 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 이들의 전문이 본원에 참고문헌으로 인용되는 1998년 1월 9일자 출원된 미국 출원 제 09/005,379호 및 1998년 10월 5일자 출원된 미국 출원 제 09/166,510호에 기술된 바와 같이 중합체에 공유 결합된 리파아제 저해제일 수 있다. 또다른 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 이들의 전문이 본원에 참고문헌으로는 1998년 1월 9일자 출원된 미국 출원 제 09/005,379호 및 1998년 10월 5일자 출원된 미국 출원 제 09/166,510호에 기술된 바와 같이 중합체에 공유 결합된 리파아제 저해제와 병용 투여될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료적 유효량" 및 "치료량"은 동의어이다. 상기 용어는 비만을 치료하고, 지방 흡수를 감소시키며, 소화되기 전에 지방의 제거를 촉진하거나 과트리글리세라이드혈증을 치료하기에 충분한 양을 언급한다. 환자에게 투여되는 지방-결합성 중합체의 용량은 특히 환자의 체중 및 환자의 일반적인 건강상태에 따라 변화할 것이다. 상기 용량은 확립된 의료 관행을 고려하여 결정될 수 있다. 지방-결합성 중합체의 투여량은 1일 약 0.01mg/체중kg 내지 1일 약 1g/체중kg의 범위내일 수 있다. 본 발명의 지방-결합성 중합체와 병용하여 투여될 수 있는 리파아제 저해제의 양은 인정된 의료 관행을 고려하여 결정될 수 있다.

상기 개시된 바와 같이, 한 바람직한 구현예에서는, 지방-결합성 중합체는 본원에 기술된 바와 같이 리파아제 저해제와 병용 투여된다. 본 문맥상 "병용"이라는 용어는 지방-결합성 중합체 및 리파아제 저해제의 동시 또는 연속 투여(어느 쪽의 화합물을 먼저 투여) 모두를 포함한다. 병용하여 사용될 때, 지방-결합성 중합체 및 리파아제 저해제는 동시에 또는 일정한 시간 간격내에 섭취되고, 지방-결합성 중합체 및 리파아제 저해제 모두가 치료적 유효량으로 존재하는 동일한 제형 또는 별개의 제형으로 함께 사용될 수 있다.

본 발명의 지방-결합성 중합체는 종래의 불활성 약제학적 보조 물질을 사용하여 경구 투여에 적당한 제형으로 제형화될 수 있다. 경구용 제형은 정제, 캅셀제, 현탁제, 액제 등을 포함한다. 본 발명의 지방-결합성 중합체를 제형화하는데 사용되는 불활성 보조 물질의 본질은 당업자에게 자명할 것이다. 천연의 무기 또는 유기성인 이러한 보조 물질은 예컨대 젤라틴, 알부민, 탁토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 보존제(안정화제), 융해제, 유화제, 염, 및 완충제를 포함한다.

과트리글리세라이드혈증이 있는 환자에 있어서, 이들 환자가 반드시 고콜레스테롤혈증이 있는 것은 아닌 것으로 이해된다.

실시예

실시예 1: 디알릴아민-HCl(DAA-HCl) 용액의 합성

디알릴아민(DAA)(2000.3g)을 농염산(2035.6g)에 2일간에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 반응의 온도는 플라스크를 얼음-염-수욕상에서 냉각함으로써 10℃ 미만으로 유지시키고, 첨가 속도를 조절하였다. 결과로서 얻은 DAA-HCL 용액(68.16% DAA-HCL)의 실온 pH는 0.005였다.

실시예 2: 디알릴아민-HCl의 중합

상부 교반기 및 공기 콘덴서가 장착된 12리터들이 가지 넷 달린 둥근 바닥 플라스크에 DAA-HCl(68.16%용액, 3667.8g) 및 탈염수(4665.5g)를 첨가하였다. 결과물인 용액의 pH는 0.741이었다. 상기 플라스크에 NaOH(50% 수용액 66.8g)를 첨가하였다. 결과물인 용액의 pH는 2.554였다. 교반하면서 스테인레스강 침에 의해 용액을 통하여 질소 가스를 버블링시키고, 2시간 동안 공기 콘덴서 상부로 배출시켰다. 질소 라인을 광유 버블러로부터 양압을 사용하여 공기 콘덴서의 상부에 접속시켰다. 탈염수로 새로이 만든 125.0g의 20% V-50(Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, VA)를 상기 플라스크에 첨가하였다. 이것은 주사기에 의해 격벽을 통과하여 첨가하였다. V-50 용액은 질소로 탈가스화시키지 않았다. 용액을 J-Kem 온도 조절기와 연결된 맨틀을 가열함으로써 1시간 8분의 기간에 걸쳐 60℃로 가열하였다. 용액을 60℃에서 18시간 동안 가열하였다. 첫 18시간 가열 기간 후에, 반응 용액을 49℃까지 서서히 냉각시키고, 플라스크에 탈염수로 새로이 만든 20% V-50 125.0g을 첨가하였다. 용액을 J-Kem 온도 조절기와 연결된 맨틀을 가열함으로써 약 15분의 기간에 걸쳐 60℃로 가열하였다. 용액을 60℃에서 18시간 동안 가열하였다. 두번째 18시간 가열 기간 후에, 반응 용액을 40℃까지 서서히 냉각시키고, 플라스크에 탈염수로 새로이 만든 20% V-50 125.0g을 첨가하였다. 용액을 J-Kem 온도 조절기와 연결된 맨틀을 가열함으로써 약 15분의 기간에 걸쳐 60℃로 가열하였다. 용액을 60℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후에, 용액은 암황색, 점성, 유동성인 투명한 용액이었다. 플라스크 내용물을 탈염수(4166.7g)와 합하였다. 결과물인 용액의 pH는 4.4였다. SEC 분석: Mw 61494 Daltons; 다분산성 2.43.

실시예 3: 불용성 겔을 수득하기 위한 가용성 중합체의 가교; 3mol% 가교된 폴리(알릴아민)HCl의 제조

폴리(알릴아민) 히드로클로라이드(50% 수용액 200g, 1.07mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시켰다. 상기 용액의 pH를, NaOH(50% 용액)을 첨가함으로써 10.0 내지 10.2로 하였다. 그 다음에, 에피클로로히드린(2.97g, 32.07mmol)을 신속하게 교반되는 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온(19 내지 22℃)에서 겔이 형성될 때까지(약 30분) 교반한 다음, 교반을 정지하고 혼합물을 실온에서 20시간 동안 방치시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 겔을 3L의 탈염수를 함유한 5리터들이 양동이에 옮겼다. 그 다음에 혼합물을 겔이 용액중에 잘 분산될 때까지 상부 기계 교반기를 사용하여 교반하였다. 그 다음에 pH를 농염산을 사용하여 1 미만으로 조정하였다. 그 다음에 혼합물을 Whatman 541 여과지를 통하여 진공 여과하였다. 그 다음에, 여과된 중합체 겔을 수집하여 4L의 탈염수에서 현탁에 의해 정제한 후 Whatman 541 여과지를 통하여 진공 여과하였다. 탈염수에서의 현탁후 진공 여과하는 과정을 현탁된 중합체 겔의 전도도가 0.5mS/㎝미만이 될 때까지 수회 반복하였다. 최종 진공 여과 후에, 중합체 겔을 여러 개의 파이렉스 건조 트레이로 옮기고, 건조를 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐(convection oven)에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수율=83%.

표 1. 실시예 3과 유사한 방법을 사용한 에피클로로히드린 가교 반응

실시예	폴리아민	mol% 가교
4	폴리(알릴아민) HCl	6
5	폴리(알릴아민) HCl	9
6	폴리(알릴아민) HCl 10 mol% C 12H 25 (실시예 82에 따라 제조)	3
7	폴리에틸렌이민	3
8	폴리에틸렌이민	6
9	폴리(디알릴아민) HCl	3
10	폴리(디알릴아민) HCl	4.5
11	폴리(디알릴아민) HCl	6
12	폴리(디알릴메틸아민) HCl	4.5
13	폴리(비닐아민)	4.5

실시예 14: 고분자량의 가용성 중합체를 수득하기 위한 가용성 중합체의 저수준 가교; 0.75mol% 가교된 가용성 폴리(알릴아민)HCl의 제조

폴리(알릴아민) 염산(50% 수용액 200g, 1.07mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시켰다. 상기 용액의 pH는 NaOH(50% 용액)을 첨가함으로써 10.0 내지 10.2로 하였다. 그 다음에, 실온(19 내지 22℃)에서 에피클로로히드린 (743mg, 8.03mmol)을 신속하게 교반되는 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온(19 내지 22℃)에서 20시간 동안 교반하였다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, pH를 50% NaOH 용액을 첨가함으로써 11.5 내지 12.0으로 조정하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 상부 기계 교반기로 교반되는 2L의 메탄올을 함유한 5리터들이 비이커에 따랐다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하였을 때 미세한 침전이 관찰되었다. 혼합물을 Whatman 541 여과지를 통하여 진공 여과하고, 투명한 여액을 농염산(pH<1)으로 산성화시켜 농후한 중합체 침전 및 탁한 용액을 생성시켰다. 탁한 메탄올 용액을 기울여 따라내어 미정제 고체 생성물을 분리하였다. 침전물을 최소량의 물(약 300mL)에 용해시키고, 농염산으로 pH 2미만까지 산성화시켰다. 그 다음에, 수성 중합체 용액을 상부 기계적 교반과 함께 5 용적(약 1.5L)이상의 메탄올을 함유한 3리터들이 비이커에 따랐다(이 단계에서 이소프로판올이 메탄올 대신에 사용될 수 있다). 중합체성 생성물은 흰색 고체로서 침전하였다. 15분간 교반한 후에, 침전물을 기울여 따라내어 용액으로부터 분리하고 2L의 이소프로필 알코올에 현탁시켰다. 금속 주걱을 사용하여 파쇄하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 이소프로필 알코올을 기울여 따라내어 제거하고, 생성물을 다시 2L의 새로운 이소프로필 알코올에 현탁시켰다. 교반 2시간 후에, 용매를 기울여 따라내어 제거하고, 고체 생성물을 건조하기 위해 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수율=88%.

실시예 15: 0.75mol% 가교된 가용성 폴리(알릴아민)HCl의 제조

폴리(알릴아민) 염산(20% 수용액 3250g, 4.86mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기가 장착된 20리터들이 양동이에 넣었다. 상기 용액의 pH는 NaOH(50% 용액)을 첨가함으로써 10.6으로 하였다. 그 다음에, 실온(19 내지 22℃)에서 에피클로로히드린(2.86mL, 0.037mol)을 신속하게 교반되는 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온(19 내지 22℃)에서 20시간 동안 교반하였다. 점성의 용액을 결과로서 얻었다. 메탄올(10L)을 첨가하고, pH를 50% NaOH 용액을 사용하여 11.5를 초과하도록 조정하였다. 그 다음에, 이 용액을 불용성의 가교된 중합체를 제거하기 위하여 여과하였다. 투명한 여과액을 농염산으로 pH 2 미만으로 산성화시키고, 중합체 생성물을 대량의 에탄올의 첨가로 침전시켰다. 고체를 기울여 따라내어 수집하고 이소프로판올로 세척하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조하기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=355g.

실시예 16: 불용성 겔의 알킬화 10mol% 도데실 치환된, 3mol% 가교된 폴리(알릴아민)HCl의 제조

에피클로로히드린(3mol%) 가교된 폴리(알릴아민)HCl(건미정제 고체 100g, 1.05mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 3리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 메탄올(1250mL)에 현탁시켰다. 탈염수(750mL)를 잘 교반하면서 현탁액에 서서히 첨가하고, 혼합물을 균일한 현탁액이 결과로서 얻어질 때까지 교반하였다(약 3시간). 그 다음에, 혼합물을 70℃로 가열하고, 용액의 pH를 NaOH(50% 용액)의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 하였다. 그 다음에 1-브로모도데칸(26.17g, 0.105mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지하였다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 pH를 농염산을 사용하여 1 미만으로 조정하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 상부 기계 교반기로 교반된 3L의 메탄올을 함유한 5리터들이 비이커에 따랐다. 혼합물을 균일한 현탁액이 결과로서 얻어질 때까지 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 Whatman 541 여과지를 통하여 진공 여과하였다. 여과된 중합체 겔을 수집하고 3L의 새로운 메탄올에서 현탁시켰다. 메탄올 현탁액을 농염산으로 pH 1 미만으로 산성화시켰다. 혼합물을 Whatman 541 여과지를 통하여 진공 여과하였다. 여과된 중합체 겔을 수집하고 2M의 수성 NaCl 4L로 현탁시켰다. 수성 현탁액을 농염산으로 pH 1 미만으로 산성화시켰다. 혼합물을 Whatman 541 여과지를 통하여 진공 여과하였다. 그 다음에, 여과된 중합체 겔을 수집하여 4L의 탈염수에서 현탁에 의해 정제한 후 Whatman 541 여과지를 통하여 진공 여과하였다. 탈염수에서의 현탁후 진공 여과하는 과정을 현탁된 중합체 겔의 전도도가 0.5mS/㎝ 미만이 될 때까지 수회 반복하였다. 최종 진공 여과 후에, 중합체 겔을 여러 개의 파이렉스 건조 트레이로 옮기고, 건조를 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수율=82%.

표 2. 실시예 16의 방법을 사용한 가교된 폴리아민의 알킬화 반응

실시예	폴리아민	알킬화제	mol%
17	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모헥산	5
18	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모헥산	10
19	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모헥산	25
20	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모헥산	50
21	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥탄	5
22	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥탄	10
23	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥탄	25
24	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥탄	50
25	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모도데칸	5
26	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모도데칸	25
27	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모도데칸	50
28	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥타데칸	5
29	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥타데칸	10
30	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥타데칸	25
31	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모-2-에틸헥산	5
32	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모-2-에틸헥산	10
33	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모-2-에틸헥산	25
34	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모-2-에틸헥산	50
35	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	(브로모메틸)시클로헥산	5
36	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	(브로모메틸)시클로헥산	10
37	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	(브로모메틸)시클로헥산	25
38	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	(3-브로모프로필)트리메틸암모늄 브로마이드	5
39	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	(3-브로모프로필)트리메틸암모늄 브로마이드	10
40	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	(3-브로모프로필)트리메틸암모늄 브로마이드	25
41	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	(6-브로모헥실)트리메틸암모늄 클로라이드	10
42	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1,3-프로판 설톤	5
43	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1,3-프로판 설톤	10
44	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1,3-프로판 설톤	25
45	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모아세트산	5
46	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모아세트산	10
47	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	1-브로모아세트산	25

48	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	2-브로모에탄설폰산 나트륨 염	5
49	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	2-브로모에탄설폰산 나트륨 염	10
50	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	2-브로모에탄설폰산 나트륨 염	25
51	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	2-브로모도데칸 (6-브로모헥실)트리메틸암모늄 클로라이드	10 10
52	폴리(알릴아민)HCl 가교 6mol%	2-브로모도데칸	10
53	폴리(알릴아민)HCl 가교 6mol%	2-브로모도데칸 (6-브로모헥실)트리메틸암모늄 클로라이드	10 10
54	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	(4-클로로부틸) 도데실디메틸암모늄 브로마이드	10
55	폴리(알릴아민)HCl 가교 3mol%	(4-클로로부틸) 도데실디메틸암모늄 브로마이드	40
56	폴리(에틸렌이민)HCl 가교 3mol%	1-브로모헥산	5
57	폴리(에틸렌이민)HCl 가교 3mol%	1-브로모헥산	10
58	폴리(에틸렌이민)HCl 가교 3mol%	1-브로모헥산	25
59	폴리(에틸렌이민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥탄	5
60	폴리(에틸렌이민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥탄	10
61	폴리(에틸렌이민)HCl 가교 3mol%	1-브로모옥탄	25
62	폴리(에틸렌이민)HCl 가교 3mol%	1-브로모도데칸	5
63	폴리(에틸렌이민)HCl 가교 3mol%	1-브로모도데칸	10
64	폴리(에틸렌이민)HCl 가교 3mol%	1-브로모도데칸	25
65	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	1-브로모헥산	5
66	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	1-브로모헥산	25
67	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	1-브로모헥산	50
68	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	1-브로모옥탄	5
69	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	1-브로모옥탄	30
70	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	1-브로모옥탄	40
71	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	1-브로모도데칸	5
72	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	1-브로모도데칸	11
73	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	1-브로모도데칸	25
74	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	(4-클로로부틸) 도데실디메틸암모늄 브로마이드	10
75	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	(4-클로로부틸) 도데실디메틸암모늄 브로마이드	20
76	폴리(디알릴아민)HCl 가교 4.5mol%	(4-클로로부틸) 도데실디메틸암모늄 브로마이드	30

실시예 77: 가교된 중합체 겔의 아세틸화 25mol% 아세틸화된 폴리(알릴아민)HCl의 제조

에피클로로히드린(3mol%) 가교된 폴리(알릴아민)HCl(건미정제 고체 57.4g, 0.602 mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 2리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 메탄올(1L)에 현탁시켰다. 탈염수(550mL)를 잘 교반하면서 현탁액에 서서히 첨가하고, 혼합물을 균일한 현탁액이 결과로서 얻어질 때까지 교반하였다(약 3시간). 그 다음에, 혼합물을 빙욕을 사용하여 15℃로 냉각시키고, 용액의 pH를 NaOH(50% 용액)의 첨가에 의해 9.5로 하였다. 그 다음에 무수 아세트산(15.41g, 0.151mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 15℃에서 30분간 교반하였다. 용액 pH를 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 9.5로 유지시켰다. 30분 후에, 혼합물의 pH는 안정한 것으로 관찰되었다. 그 다음에 미정제 중합체 생성물을 4L의 탈염수로 현탁하여 정제한 후 Whatman 541 여과지를 통하여 진공여과하였다. 탈염수에서의 현탁후 진공 여과하는 과정을 현탁된 중합체 겔의 전도도가 1mS/㎝ 미만이 될 때까지 수회 반복하였다. 그 다음에, 중합체 겔을 탈염수(2L)에 현탁시키고, 혼합물을 농염산으로 pH 2.5 미만으로 산성화시켰다. 그 다음에 혼합물을 여과하여 여러 개의 파이렉스 건조 트레이로 옮겼다. 트레이를 건조하기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=49.9g.

표 3. 실시예 77의 방법에 따른 아세틸화 반응

실시예	폴리아민	mol% 아세틸화
78	폴리(알릴아민)HCl	50
79	폴리(디알릴아민)HCl	25
80	폴리(디알릴아민)HCl	50
81	폴리(디알릴아민)HCl	100

실시예 82: 가용성 중합체의 알킬화 10mol% 도데실폴리(알릴아민)HCl의 제조

폴리(알릴아민)HCl(50% 수성 용액 200g, 1.07mol 단량체 등량)을 에탄올 (213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 70℃로 가열시켰다. 용액의 pH를 NaOH(50% 용액)의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 하였다. 그 다음에 1-브로모도데칸(26.66g, 0.107mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 pH를 50% NaOH의 첨가에 의해 11.5 내지 12.0으로 조정하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 상부 기계 교반기로 교반된 2L의 메탄올을 함유한 5리터들이 비이커에 따랐다. 이 혼합물을 30분간 교반하였을 때 미세한 침전이 관찰되었다. 혼합물을 Whatman 541 여과지를 통하여 진공 여과하고, 투명한 여액을 농염산(pH<1)으로 산성화시켜 농후한 중합체 침전 및 탁한 용액을 생성시켰다. 탁한 메탄올 수용액을 기울여 따라내어 미정제 고체 생성물을 분리하였다. 침전물을 최소량의 물(약 300mL)에 용해시키고 농염산으로 pH 2 미만으로 산성화시켰다. 그 다음에 수성 중합체 용액을 상부 기계적 교반과 함께 5용적(약 1.5L) 이상의 메탄올을 함유하는 3리터들이 비이커에 따랐다(이 단계에서 메탄올 대신에 이소프로판올이 사용될 수 있다). 중합체성 생성물은 흰색 고체로서 침전하였다. 15분 동안 교반한 후에, 침전물을 기울여 따라내어 용액으로부터 분리하고, 2L의 이소프로필 알코올에 현탁시켰다. 상기 고체를 금속 주걱을 사용하여 파쇄하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 이소프로필 알코올을 기울여 따라내어 제거하고, 생성물을 다시 새로운 이소프로필 알코올(2L)에 의해 현탁시켰다. 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 기울여 따라내고, 고체 생성물을 건조하기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수율=86%.

실시예 83: 0.75mol% 가교된 10mol% 헥실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 82의 방법을 사용하였다. 폴리(알릴아민)HCl의 50% 수용액을 실시예 14의 중합체 생성물의 50% 수용액 등량으로 대체하였다. 1-브로모도데칸을 대신하여 1-브로모헥산(17.66g, 0.107mol)을 사용하였다.

실시예 84: 0.75mol% 가교된 10mol% 도데실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 82의 방법을 사용하였다. 폴리(알릴아민)HCl의 50% 수용액을 실시예 14의 중합체 생성물의 50% 수용액 등량으로 대체하였다.

실시예 85: 0.75mol% 가교된 2mol% 옥타데실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 82의 방법을 사용하였다. 폴리(알릴아민)HCl의 50% 수용액을 실시예 14의 중합체 생성물의 50% 수용액 등량으로 대체하였다. 1-브로모도데칸을 대신하여 1-브로모옥타데칸(7.13g, 0.021mol)을 사용하였다.

실시예 86: 0.75mol% 가교된 25mol% 도데실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 82의 방법을 사용하였다. 사용된 도데실 브로마이드의 양은 67.3g, 0.27mol이었다. 폴리(알릴아민)HCl의 50% 수용액을 실시예 14의 중합체 생성물의 50% 수용액 등량으로 대체하였다.

실시예 87: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 25mol% 헥실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 14로부터 0.75% 에피클로로히드린 가교된 폴리(알릴아민)HCl(50% 수용액 200g, 1.07mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 용액의 pH를 NaOH(50% 용액)의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 하였다. 그 다음에 1-브로모헥산(44.2g, 0.27mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였

다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 pH를 50% NaOH의 첨가에 의해 11.5 내지 12.0으로 조정하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 상부 기계 교반기로 교반된 2L의 메탄올을 함유한 5리터들이 비이커에 따랐다. 이 경우에 침전은 형성되지 않았다. 메탄올 용액을 봉상 고체를 제공하는 건조 상태로 기화시켰다. 고체를 메탄올 800mL에 용해시키고, 3L의 헥산을 첨가하여 중합체를 침전시켰다. 여과에 의한 수집 후에, 상기 중합체성 고체를 1L의 추가적인 헥산으로 세척하고, 여과에 의해 수집하였다. 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=89.3g.

실시예 88: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 50mol% 헥실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 14로부터 0.75% 에피클로로히드린 가교된 폴리(알릴아민)HCl(50% 수용액 200g, 1.07mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 용액의 pH를 NaOH(50% 용액)의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 하였다. 그 다음에 1-브로모헥산(88.4g, 0.51mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키자, 중합체의 흰색 현탁액이 얻어졌다. 흰색 고체를 침전시키고, 용액을 기울여 따라내어 제거하였다. 탈염수(1.5L)를 첨가하고, 슬러리를 15분 동안 교반하였다. 고체를 침전시키고 용액을 기울여 따라내어 제거하였다. 그 다음에 고체를 800mL의 이소프로판올에 용해시켰다. 농염산(120mL)을 첨가하였으나, 침전은 관찰되지 않았다. 헥산(3L)을 첨가하고, 흰색 고체가 용액으로부터 침전하였다. 여과에 의한 수집 후에, 상기 중합체성 고체를 1.5L의 추가적인 헥산으로 세척하고, 여과에 의해 수집하였다. 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=117g.

실시예 89: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 5mol% 도데실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 14로부터 0.75% 에피클로로히드린 가교된 폴리(알릴아민)HCl(50% 수용액 200g, 1.07mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 용액의 pH를 NaOH(50% 용액)의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 하였다. 그 다음에 1-브로모도데칸(13.33g, 0.054mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, pH를 50% NaOH 용액의 첨가에 의해 11.5 내지 12.0으로 조정하였다. 그 다음에 반응 혼합물을 상부 기계 교반기로 교반된 2L의 메탄올을 함유한 5리터들이 비이커에 따랐다. 이 혼합물을 30분간 교반하였을 때 미세한 침전이 관찰되었다. 혼합물을 Whatman 541 여과지를 통하여 진공 여과하고, 투명한 여액을 농염산(pH<1)으로 산성화시켜 농후한 중합체 침전 및 탁한 용액을 생성시켰다. 탁한 메탄올 용액을 기울여 따라내어 미정제 고체 생성물을 분리하였다. 이소프로판올 (2.5L)를 첨가하고 고체를 주걱으로 작은 조각으로 파쇄하였다. 고체를 기울여 따라내어 수집하고 새로운 이소프로판올로 2번째 세척하였다. 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=81g.

실시예 90: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 5mol% 옥타데실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 14로부터 0.75% 에피클로로히드린 가교된 폴리(알릴아민)HCl(50% 수용액 200g, 1.07mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 용액의 pH를 NaOH(50% 용액)의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 하였다. 그 다음에 1-브로모옥타데칸(17.84g, 0.054mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물을 상부 기계 교반기로 교반된 2L의 메탄올을 함유한 5리터들이 비이커에 따랐다. 혼합물을 농염산(pH<1)으로 산성화시켜 농후한 중합체 침전물을 생성시켰다. 메탄올 용액을 기울여 따라내어 미정제 고체 생성물을 분리하고, 중합체 생성물을 슬러리로 분산시키기 위하여 물(약 300mL)을 첨가하였다. 메탄올(900mL)을 첨가하자, 농후한 침전물이 얻어졌다. 용액을 기울여 따라내어 제거하고, 중합

체를 물로 2번째 슬러리화시키고, 메탄올로 침전시켰다. 그 다음에 고체 중합체를 2.5L 이소프로판올로 세척한 다음 1L 디에틸에테르로 세척하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=111g.

실시예 91: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 10mol% 옥타데실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 90의 방법을 사용하였다. 옥타데실 브로마이드의 사용량은 35.67g, 0.107mol이었다. 수득량=124g.

실시예 92: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 5mol% 도코실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 90의 방법을 사용하였다. 도코실 브로마이드의 사용량은 21.03g, 0.054mol이었다. 수득량=96g.

실시예 93: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 10mol% 도코실-폴리(알릴아민)HCl의 제조

실시예 90의 방법을 사용하였다. 도코실 브로마이드의 사용량은 41.68g, 0.107mol이었다. 수득량=101g.

실시예 94: 25mol% 헥실폴리에틸렌이민 HCl의 제조

폴리에틸렌이민(Aldrich Chemical Co.의 50% 수용액 200g, 2.32mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 그 다음에 1-브로모헥산(95.7g, 0.58mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상부 기계 교반기로 교반된 3L의 메탄올을 함유한 20리터들이 양동이에 따랐다. 혼합물을 농염산(pH<2)으로 산성화시켰으나, 침전은 형성되지 않았다. 이소프로판올(6L)을 첨가하자, 소량의 침전물이 얻어졌다. 그 다음에, 디에틸 에테르를 첨가하고(3L), 미정제 생성물을 침전시켰다. 용매를 기울여 따라내어 생성물로부터 제거하였다. 그 다음에 미정제 생성물을 750mL의 탈염수로 재분산시켰다. pH를 농염산을 사용하여 2 미만으로 조정하였다. 그 다음에 아세토니트릴(5L)을 첨가하여 중합체를 침전시켰다. 고체를 기울여 따라내어 수집하고, 2L 이소프로판올로 세척하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=172g.

실시예 95: 50mol% 헥실-폴리에틸렌이민 HCl

폴리에틸렌이민(Aldrich Chemical Co.의 50% 수용액 200g, 2.32mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 그 다음에 1-브로모헥산(191.5g, 1.16mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상부 기계 교반기로 교반된 2L의 메탄올을 함유한 20리터들이 양동이에 따랐다. 혼합물을 농염산(pH<2)으로 산성화시켰으나, 침전은 형성되지 않았다. 그 다음에 디에틸 에테르를 첨가하고(3L), 미정제 생성물을 침전시켰다. 용매를 기울여 따라내어 생성물로부터 제거하였다. 그 다음에 미정제 생성물을 에탄올(3L)로 재분산시켰다. pH를 농 NaOH를 사용하여 11.5를 초과하도록 조정하였다. 유리 염기 중합체를 용해시켜서 염의 현탁상태가 되도록 하였다. 혼합물을 Whatman 541 여과지를 통하여 진공여과하고, 투명한 여액을 농염산(pH<1)으로 산성화시켰다. 그 다음에 디에틸 에테르를 첨가하여 중합체를 침전시킨 다음, 중합체를 기울여 따라내어 수집하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=110g.

실시예 96: 5mol% 도데실-폴리에틸렌이민 HCl의 제조

폴리에틸렌이민(Aldrich Chemical Co.의 50% 수용액 200g, 2.32mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 그 다음에 1-브로모도데칸(28.9g, 0.116mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상부 기계 교반기로 교반된 2L의 메탄올을 함유한 20리터들이 양동이에 따랐다. 혼합물을 농염산(pH<2)으로 산성화시킨 결과, 약간의 중합체가 침전하였다. 그 다음에, 이소프로판올을 첨가하고(3L), 미정제 생성물을 침전시켰다. 용매를 기울여 따라내어 생성물로부터 제거하였다. 그 다음에 미정제 생성물을 물(750mL) 및 메탄올(400mL)로 재분산시키고, pH를 농염산을 사용하여 2 미만으로 조정하였다. 그 다음에, 이소프로판올(6L)을 첨가하여 생성물을 침전시킨 다음, 생성물을 기울여 따라내어 수집하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=146g.

실시예 97: 10mol% 도데실-폴리에틸렌이민 HCl의 제조

폴리에틸렌이민(Aldrich Chemical Co.의 50% 수용액 200g, 2.32mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 그 다음에 1-브로모도데칸(57.8g, 0.232mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상부 기계 교반기로 교반된 2L의 메탄올을 함유한 20리터들이 양동이에 따랐다. 혼합물을 농염산(pH<2)으로 산성화시킨 결과, 약간의 중합체가 침전하였다. 그 다음에, 이소프로판올을 첨가하고(3L), 미정제 생성물을 침전시켰다. 용매를 기울여 따라내어 생성물로부터 제거하였다. 그 다음에 미정제 생성물을 물(750mL) 및 메탄올(400mL)로 재분산시키고, pH를 농염산을 사용하여 2 미만으로 조정하였다. 그 다음에, 이소프로판올(6L)을 첨가하여 생성물을 침전시킨 다음, 생성물을 기울여 따라내어 수집하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=119g.

실시예 98: 25mol% 도데실-폴리에틸렌이민 HCl의 제조

폴리에틸렌이민(Aldrich Chemical Co.의 50% 수용액 200g, 2.32mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 그 다음에 1-브로모도데칸(144.6g, 0.58mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상부 기계 교반기로 교반된 5L의 에탄올을 함유한 20리터들이 양동이에 따랐다. 혼합물을 농염산(pH<2)으로 산성화시킨 결과, 약간의 미정제 생성물이 침전하였다. 용매를 기울여 따라내어 생성물로부터 제거한 다음, 물(750mL)에 재용해시켰다. pH를 농염산을 사용하여 2 미만으로 조정하였다. 그 다음에, 이소프로판올(6L)을 첨가하여 생성물을 침전시킨 다음, 생성물을 기울여 따라내어 수집하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=197g.

실시예 99: 2.5mol% 옥타데실-폴리에틸렌이민 HCl의 제조

폴리에틸렌이민(Aldrich Chemical Co.의 50% 수용액 200g, 2.32mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 그 다음에 1-브로모옥타데칸(19.3g, 0.058mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상부 기계 교반기로 교반된 3.5L의 메탄올을 함유한 20리터들이 양동이에 따랐다. 혼합물을 농염산(pH<2)으로 산성화시킨 결과, 미정제 생성물이 침전하였다. 용매를 기울여 따라낸 다음, 미정제 생성물을 물(1100mL)에 재용해시켰다. pH를 농염산을 사용하여 2 미만으로 조정하였다. 그 다음에, 이소프로판올(6L)을 첨가하여 생성물을 침전시킨 다음, 생성물을 기울여 따라내어 수집하였다. 고체를 깨끗한 이소프로판올 2L를 추가로 사용하여 세척하고, 기울여 따라내어 수집하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조시

키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=169g.

실시예 100: 5mol% 옥타데실-폴리에틸렌이민 HCl의 제조

실시예 99의 방법을 사용하였다. 1-브로모옥타데칸의 사용량은 38.7g, 0.116mol이었다. 수득량=198g.

실시예 101: 2mol% 도코실-폴리에틸렌이민 HCl의 제조

폴리에틸렌이민(Aldrich Chemical Co.의 50% 수용액 200g, 2.32mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(213mL) 및 물(125mL)의 혼합물에 용해시키고, 70℃로 가열하였다. 그 다음에 1-브로모도코산(18.1g, 0.046mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상부 기계 교반기로 교반된 2.4L의 에탄올을 함유한 20리터들이 양동이에 따랐다. 혼합물을 농염산(pH<2)으로 산성화시킨 결과, 미정제 생성물이 침전하였다. 용매를 기울여 따라낸 다음, 미정제 생성물을 물(700mL)에 재용해시켰다. pH를 농염산을 사용하여 2 미만으로 조정하였다. 그 다음에, 이소프로판올(6L)을 첨가하여 생성물을 침전시키고, 생성물을 기울여 따라내어 수집하였다. 고체를 깨끗한 이소프로판올 2L를 추가로 사용하여 세척하고, 기울여 따라내어 수집하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=154g.

실시예 102: 5mol% 도코실-폴리에틸렌이민 HCl의 제조

실시예 101의 방법을 사용하였다. 1-브로모도코산의 사용량은 45.2g, 0.116mol이었다. 수득량=160g.

실시예 103: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 5mol% 도데실-폴리(디알릴아민)HCl의 제조

실시예 15로부터 0.75% 에피클로로히드린 가교된 폴리(디알릴아민)HCl(60g, 0.45mol 단량체 등량)을 상부 기계 교반기, 콘덴서, 및 열전쌍 프로브가 장착된 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 에탄올(500mL)에 분산시켰다. NaOH(50% 용액 30g)를 탈염수(200mL)와 함께 첨가하고 혼합물을 70℃로 가열하였다. 용액의 pH를 NaOH(50% 용액)의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 하였다. 그 다음에 1-브로모도데칸(5.6g, 0.023mol)을 교반된 용액에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용액 pH를 이 시간 동안 주기적으로 검사하고, 소량의 50% NaOH의 첨가에 의해 10.0 내지 10.2로 유지시켰다. 20시간의 반응 시간이 경과한 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상부 기계 교반기로 교반된 3L의 탈염수를 함유한 5리터들이 비이커에 따랐다. 미정제 중합체성 생성물을 용액으로부터 침전시키고 기울여 따라내어 수집하였다. 미정제 생성물을 300mL 탈염수 및 300mL 에탄올 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 농염산(pH<1)으로 산성화시키고, 2시간 이상 동안 교반하였다. 그 다음에 이소프로판올(3L)을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 그 다음에 고체 중합체를 깨끗한 이소프로판올(2L)로 세척하였다. 그 다음에 고체 생성물을 건조시키기 위하여 70℃에서 컨벡션 오븐에 두었다(24 내지 48시간). 건조된 고체를 스테인레스강 블레이드를 가진 실험실용 밀을 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 시이브(50메쉬)를 통과시켜 큰 과립을 제거하였다. 그 다음에, 분쇄된 생성물을 60℃ 및 28mmHg에서 16시간 이상 동안 진공 오븐에 두었다. 수득량=27g.

실시예 104: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 10mol% 도데실-폴리(디알릴아민)HCl의 제조

실시예 104의 방법을 사용하였다. 1-브로모도데칸의 사용량은 11.2g, 0.045mol이었다. 수득량=46g.

실시예 105: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 25mol% 도데실-폴리(디알릴아민)HCl의 제조

실시예 104의 방법을 사용하였다. 1-브로모도데칸의 사용량은 28.2g, 0.113mol이었다. 수득량=52g.

실시예 106: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 5mol% 헥실-폴리(디알릴아민)HCl의 제조

실시예 104의 방법을 사용하였다. 1-브로모헥산의 사용량은 3.72g, 0.023mol이었다.

실시예 107: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 10mol% 헥실-폴리(디알릴아민)HCl의 제조

실시예 104의 방법을 사용하였다. 1-브로모헥산의 사용량은 7.43g, 0.045mol이었다. 수득량=36g.

실시예 108: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 25mol% 헥실-폴리(디알릴아민)HCl의 제조

실시예 104의 방법을 사용하였다. 1-브로모헥산의 사용량은 18.65g, 0.113mol이었다. 수득량=49g.

실시예 109: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 50mol% 헥실-폴리(디알릴아민)HCl의 제조

실시예 104의 방법을 사용하였다. 1-브로모헥산의 사용량은 38.0g, 0.230mol이었다. 수득량=67g.

실시예 110: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 2mol% 옥타데실-폴리(디알릴아민)HCl의 제조

실시예 104의 방법을 사용하였다. 1-브로모옥타데칸의 사용량은 3.0g, 0.009mol이었다. 수득량=23g.

실시예 111: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 5mol% 옥타데실-폴리(디알릴아민) HCl 의 제조

실시예 104의 방법을 사용하였다. 1-브로모옥타데칸의 사용량은 7.7g, 0.023mol이었다. 수득량=35g.

실시예 112: 0.75mol% 에피클로로히드린 가교된 10mol% 옥타데실-폴리(디알릴아민) HCl 의 제조

실시예 104의 방법을 사용하였다. 1-브로모옥타데칸의 사용량은 15.0g, 0.045mol이었다. 수득량=35g.

실시예 113: 아크릴아미드(20mole%)/트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 Q 염(TMAEAC)(78mole%)/옥타데실아크릴레이트(2mole%)의 공중합체의 제조

콘덴서 및 교반봉이 장착된 1리터들이 가지 셋달린 플라스크에 트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 4차염(TMAEAC) 50% 수용액(50% 용액 150.90g, 390mmole, 78mole%), 아크릴아미드(7.11g, 100mmole, 20mole%), 옥타데실 아크릴레이트(3.25g, 10mmole, 2mole%) 및 이소프로판올(400mL)을 첨가하였다. 혼합물을 라디칼 개시제 AIBN (330mg, 2mmole)의 첨가 전에 10분간 질소로 세척하였다. 혼합물을 16시간 동안 70℃로 가열하였다. 16시간의 반응 시간이 끝났을 때, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이소프로판올(1L)을 함유한 비이커에 따랐다. 중합체를 흰색 고체로서 침전시키고, 이를 수집하여 용매로서 이소프로판올을 사용한 블렌더에서 작은 조각으로 분쇄하였다. 조각을 여과에 의해 수집하고, 중합체를 60℃에서 2일간 진공하에 건조하였다. 상기 물질을 미세한 분말로 분쇄하여(82g), 시험관내 및 생체내 연구에 사용하였다.

아크릴아미드, TMAEAC 및 옥타데실 아크릴레이트의 조성이 다른, 표 4의 하기 중합체를 상기 방법을 사용하여 조제하였다.

표 4

실시예 번호	아크릴아미드 (mole %)	TMAEAC (mole %)	옥타데실 아크릴레이트(mole%)
114	20	75	5
115	20	70	10
116	35	63	2
117	35	60	5
118	35	55	10
119	50	48	2
120	50	45	5
121	50	40	10
122	0	98	2
123	0	95	5
124	0	90	10

실시예 125: 아크릴아미드(20mole%)/트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 Q 염(TMAEAC)(75mole%)/도데실아크릴레이트(5mole%)의 공중합체의 제조

콘덴서 및 교반봉이 장착된 1리터들이 가지 셋달린 플라스크에 트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 4차염(TMAEAC) 50% 수용액(50% 용액 145.80g, 375mmole, 75mole%), 아크릴아미드(7.11g, 100mmole, 20mole%), 도데실 아크릴레이트(6.01g, 25mmole, 5mole%) 및 이소프로판올(400mL)을 첨가하였다. 혼합물을 라디칼 개시제 AIBN (330mg, 2mmole)의 첨가 전에 10분간 질소로 세척하였다. 혼합물을 16시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이소프로판올(1L)을 함유한 비이커에 따랐다. 중합체를 흰색 고체로서 침전시키고, 이를 수집하여 용매로서 이소프로판올을 사용한 블렌더에서 작은 조각으로 분쇄하였다. 조각을 여과에 의해 수집하고, 중합체를 60℃에서 2일간 진공 하에서 건조하였다. 상기 물질을 미세한 분말로 분쇄하여(80g), 시험관내 및 생체내 연구에 사용하였다. 표 5의 중합체를 상기 방법을 사용하여 조제하였다.

표 5

실시예 번호	아크릴아미드 (mole %)	TMAEAC (mole %)	도데실아크릴레이트 (mole %)
126	20	70	10
127	20	55	25
128	35	60	5
129	35	55	10
130	35	40	25
131	50	45	5
132	50	40	10
133	50	25	25
134	0	95	5
135	0	90	10
136	0	75	25
137	0	98	2
138	20	78	2
139	35	63	2
140	50	48	2

실시예 141: 아크릴아미드(20mole%)/트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 Q 염(TMAEAC)(80mole%)의 공중합체의 제조

콘덴서 및 교반봉이 장착된 1리터들이 가지 셋달린 플라스크에 트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 4차염(TMAEAC) 50% 수용액(50% 용액 154.76g, 400mmole, 80mole%), 아크릴아미드(7.11g, 100mmole, 20mole%) 및 이소프로판올(400mL)을 첨가하였다. 혼합물을 라디칼 개시제 AIBN (330mg, 2mmole)의 첨가 전에 10분간 질소로 세척하였다. 혼합물을 16시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응이 끝났을 때, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이소프로판올(1L)을 함유한 비이커에 따랐다. 중합체를 흰색 고체로서 침전시키고, 이를 수집하여 용매로서 이소프로판올을 사용한 블렌더에서 작은 조각으로 분쇄하였다. 조각을 여과에 의해 수집하고, 중합체를 60℃에서 2일간 진공 하에서 건조하였다. 상기 물질을 미세한 분말로 분쇄하여 (80g), 시험관내 및 생체내 연구에 사용하였다.

표 6의 중합체를 상기 방법을 사용하여 조제하였다.

표 6

실시예 번호	아크릴아미드 (mole %)	TMAEAC (mole %)
142	0	100
143	10	90
141	20	80
144	35	65
145	50	50

실시예 146: 아크릴아미드(20mole%)/트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 Q 염(TMAEAC)(78mole%)/옥타데실 아크릴레이트(2mole%)의 메틸렌비스아크릴아미드(4mole%) 가교된 중합체의 제조

콘덴서 및 교반봉이 장착된 1리터들이 가지 셋달린 플라스크에 트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 4차염(TMAEAC) 50% 수용액(50% 용액 150.90g, 390mmole, 78mole%), 아크릴아미드(7.11g, 100mmole, 20mole%), 옥타데실 아크릴레이트(3.25g, 10mmole, 2mole%), 메틸렌비스아크릴아미드(3.08g, 20mmole, 4mole%) 및 에탄올(300mL)을 첨가하였다. 혼합물을 라디칼 개시제 AIBN(330mg, 2mmole)의 첨가 전에 10분간 질소로 세척하였다. 혼합물을 16시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응이 끝났을 때, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이소프로판올(1L)을 함유한 비이커에 따랐다. 중합체를 흰색 고체로서 침전시키고, 이를 수집하여 용매로서 이소프로판올을 사용한 블렌더에서 작은 조각으로 분쇄하였다. 조각을 여과에 의해 수집하고, 중합체를 60℃에서 2일간 진공 하에서 건조하였다. 상기 물질을 미세한 분말로 분쇄하여(84g), 시험관내 및 생체내 연구에 사용하였다.

표 7의 중합체를 상기 방법을 사용하여 조제하였다.

표 7

실시예 번호	아크릴아미드 (mole %)	TMAEAC (mole %)	옥타데실 아크릴레이트(mole%)	메틸렌비스 아크릴아미드(mole%)
147	20	75	5	4
148	20	70	10	4
149	35	63	2	4
150	35	60	5	4
151	35	55	10	4
152	50	48	2	4
153	50	45	5	4
154	50	40	10	4
155	0	98	2	4
156	0	95	5	4
157	0	90	10	4

실시예 158: 아크릴아미드(20mole%)/트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 Q 염(TMAEAC)(75mole%)/도데실 아크릴레이트(5mole%)의 메틸렌비스아크릴아미드 (4mole%) 가교된 중합체의 제조

콘덴서 및 교반봉이 장착된 1리터들이 가지 셋달린 플라스크에 트리메틸아미노에틸 아크릴클로라이드 4차염(TMAEAC) 50% 수용액(50% 용액 145.80g, 375mmole, 75mole%), 아크릴아미드(7.11g, 100mmole, 20mole%), 도데실 아크릴레이트(6.01g, 25mmole, 5mole%), 메틸렌비스아크릴아미드(3.08g, 20mmole, 4mole%) 및 에탄올(300mL)을 첨가하였다. 혼합물을 라디칼 개시제 AIBN(330mg, 2mmole)의 첨가 전에 10분간 질소로 세척하였다. 혼합물을 16시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이소프로판올(1L)을 함유한 비이커에 따랐다. 중합체를 흰색 고체로서 침전시키고, 이를 수집하여 용매로서 이소프로판올을 사용한 블렌더에서 작은 조각으로 분쇄하였다. 조각을 여과에 의해 수집하고, 중합체를 60℃에서 2일간 진공 하에서 건조하였다. 상기 물질을 미세한 분말로 분쇄하여(80g), 시험관내 및 생체내 연구에 사용하였다.

표 8의 중합체를 상기 방법을 사용하여 조제하였다.

표 8

실시예 번호	아크릴아미드 (mole %)	TMAEAC (mole %)	도데실아크릴레이트 (mole %)	메틸렌비스 아크릴아미드(mole%)
159	20	70	10	4
160	20	55	25	4
161	35	60	5	4
162	35	55	10	4
163	35	40	25	4
164	50	45	5	4
165	50	40	10	4
166	50	25	25	4
167	0	95	5	4
168	0	90	10	4
169	0	75	25	4

실시예 170: 메타크릴아미드(20mole%)/트리메틸아미노에틸 메타클로라이드 4차 염(TMAEMC)(78mole%)/옥타데실 메타크릴레이트(2mole%)의 공중합체의 제조

콘덴서, 교반봉, 가열 맨틀(J-Kem 온도 조절기 부착) 및 질소 버블러가 장착된 1리터들이 가지 셋달린 둥근 바닥 플라스크에 트리메틸아미노에틸 메타크릴레이트 클로라이드 4차염(TMAEMC) 약 75% 수용액 87.19g(420.39mmole), 옥타데실 메타크릴레이트(3.65g, 10.80mmole), 메타크릴아미드(9.16g, 107.76mmole), 및 에탄올(300mL)을 첨가하였다. 단량체 고체의 총량은 100g이어야 한다. 0.275g의 AIBN[2,2'-아조비스(2-메틸-프로피오니트릴)]을 첨가하기 전에 20분 이상 동안 실온에서 단량체 혼합물을 통하여 질소를 버블링시켰다. 이 시점에서 질소가 혼합물을 덮도록 하고, 70℃까지 열을 가하였다. 70℃에서 22시간 동안 가열하여 반응이 되도록 하였다. 중합체를 아직 따뜻한 동안 플라스크로부터 Nalgene 양동이에 붓고, 4개의 이소프로판올 1L 세척액 각각에서 3시간 이상 동안 방치시켰다. 중합체가 약간 단단해지거나 고무상으로 되면, 블렌더(액체로서 이소프로판올 사용)를 사용하여 작은 덩어리로 파쇄하였다. 과립상의 생성물을 여과하고 이소프로판올로 좀더 세척하고, 2일 동안 70℃ 컨벡션 오븐 내의 결정화 접시에 놓았다. 이 시간 후에, 생성물을 옮기고, 그라인더를 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 2일간 더 상기 오븐에 다시 두었다. 중합체를 함유한 옥타데실 메타크릴레이트의 GPC 분석은 분자량 범위가 2.5 내지 5 범위의 다분산성을 가진 100K 내지 150K를 형성하는 것을 나타낸다. 하기 표는 이러한 방식으로 제조된 중합체의 일반적인 mole% 조성을 제공한다.

표 9의 중합체는 상기 방법을 사용하여 제조하였다.

표 9

실시예 번호	메타크릴아미드 (mole %)	TMAEMC (mole %)	옥타데실 메타크릴레이트 (mole %)
171	0	98	2
172	0	95	5
173	0	90	10
174	0	85	15
175	0	80	20
170	20	78	2
176	20	75	5
177	20	70	10
178	35	63	2
179	35	60	5
180	35	55	10
181	50	48	2
182	50	45	5
183	50	40	10

실시예 184: 메타크릴아미드(20mole%)/트리메틸아미노에틸 메타크릴 클로라이드 4차 염(TMAEMC)(75mole%)/도데실 메타크릴레이트(5mole%)의 공중합체의 제조

콘덴서, 교반봉, 가열 맨틀(J-Kem 온도 조절기 부착) 및 질소 버블러가 장착된 1리터들이 가지 셋달린 둥근 바닥 플라스크에 트리메틸아미노에틸 메타크릴레이트 클로라이드(TMAEMC) 약 75% 수용액(83.97g, 404.86mmole), 도데실 메타크릴레이트 (6.85g, 26.96mmole), 메타크릴아미드(9.18g, 108.0mmole) 및 에탄올(300mL)을 첨가하였다. 단량체 고체의 총량은 100g이어야 한다. 0.275g의 AIBN [2,2'-아조비스(2-메틸-프로피오니트릴)]을 첨가하기 전에 20분 이상 동안 실온에서 단량체 혼합물을 통하여 질소를 버블링시켰다. 이 시점에서 질소가 혼합물을 덮도록 하고, 70℃까지 열을 가하였다. 70℃에서 22시간 동안 가열하여 반응이 되도록 하였다. 중합체를 아직 따뜻한 동안 플라스크로부터 Nalgene 양동이에 붓고, 4개의 이소프로판올 1L 세척액 각각에서 3시간 이상 동안 방치시켰다. 중합체가 약간 단단해지거나 고무상으로 되면, 블렌더(액체로서 이소프로판올 사용)를 사용하여 작은 덩어리로 파쇄하였다. 과립상의 생성물을 여과하고 이소프로판올로 좀더 세척하고, 2일 동안 70℃ 컨벡션 오븐 내의 결정화 접시에 놓았다. 이 시간 후에, 생성물을 옮기고, 그라인더를 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 2일간 더 상기 오븐에 다시 두었다. 중합체를 함유한 도데실 메타크릴레이트의 GPC 분석은 분자량 범위가 2.3 내지 2.8 범위의 다분산성을 가진 170K 내지 190K를 형성하는 것을 나타낸다. 표 10은 이러한 방식으로 제조된 중합체의 일반적인 mole% 조성을 제공한다.

표 10의 중합체는 상기 방법을 사용하여 제조하였다.

표 10

실시예 번호	메타크릴아미드 (mole %)	TMAEMC (mole %)	도데실 메타크릴레이트 (mole %)
185	0	95	5
186	0	90	10
187	0	75	25
184	20	75	5
188	20	70	10
189	20	55	25
190	35	60	5
191	35	55	10
192	35	40	25
193	50	45	5
194	50	40	10
195	50	25	25

실시예 196: TMAEMC(80mole%)/메타크릴아미드(20mole%)의 공중합체의 제조

콘덴서, 교반봉, 가열 맨틀(J-Kem 온도 조절기 부착) 및 질소 버블러가 장착된 1리터들이 가지 셋달린 둥근 바닥 플라스크에 트리메틸아미노에틸 메타크릴레이트 클로라이드(TMAEMC) 약 75% 수용액(90.71g, 437.36mmole), 메타크릴아미드 (9.29g, 109.29mmole), 및 에탄올(300mL)을 첨가하였다. 단량체 고체의 총량은 100g이어야 한다. 0.275g의 AIBN [2,2'-아조비스(2-메틸-프로피오니트릴)]을 첨가하기 전에 20분 이상 동안 실온에서 단량체 혼합물을 통하여 질소를 버블링시켰다. 이 시점에서 질소가 혼합물을 덮도록 하고, 70℃까지 열을 가하였다. 70℃에서 22시간 동안 가열하여 반응이 되도록 하였다. 중합체를 아직 따뜻한 동안 플라스크로부터 Nalgene 양동이에 붓고, 4개의 이소프로판올 1L 세척액 각각에서 3시간 이상 동안 방치시켰다. 중합체가 약간 단단해지거나 고무상으로 되면, 블렌더(액체로서 이소프로판올 사용)를 사용하여 작은 덩어리로 파쇄하였다. 과립상의 생성물을 여과하고 이소프로판올로 좀더 세척하고, 2일 동안 70℃ 컨벡션 오븐 내의 결정화 접시에 놓았다. 이 시간 후에, 생성물을 옮기고, 그라인더를 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 2일간 더 상기 오븐에 다시 두었다. 표 11은 이러한 방식으로 제조된 중합체의 일반적인 mole% 조성을 제공한다.

표 11의 중합체는 상기 방법을 사용하여 제조하였다.

표 11

실시예 번호	메타크릴아미드 (mole %)	TMAEMC (mole %)
197	0	100
196	20	80
198	35	65
199	50	50

실시예 200: 메타크릴아미드(20mole%)/TMAEMC(78mole%)/옥타데실 메타크릴레이트(2mole%)의 메타크릴레이트 메틸렌비스메타크릴아미드(2mole%) 가교된 중합체의 제조

콘덴서, 기계적 교반기, 수욕 및 질소 버블러가 장착된 1리터들이 가지 셋달린, 2-부분 반응 플라스크에 트리메틸아미노에틸 메타크릴레이트 클로라이드(TMAEMC) 약 75% 수용액(87.19g, 420.39mmole), 옥타데실 메타크릴레이트 (3.65g, 10.80mmole), 메타크릴아미드(9.16g, 107.76mmole), 및 에탄올(400mL)을 첨가하였다. 단량체 고체의 총량은 100g이어야 한다. 이것에 총 단량체의 2mole% N,N'-메틸렌비스메타크릴아미드(1.96g, 10.76mmole)를 추가로 첨가하였다. AIBN[2,2'-아조비스(2-메틸-프로피오니트릴)] 0.275g을 첨가하기 전에 20분 이상 동안 실온에서 단량체 혼합물을 통하여 질소를 버블링시켰다. 이 시점에서 질소가 혼합물을 덮도록 하고, 70℃까지 열을 가하였다. 중합체가 겔화되기 시작하면 교반을 중지하였다; 70℃에서 총 가열 시간은 약 5시간이었다. 그 다음에 중합체를 실온까지 냉각시키고, 하룻밤 방치하였다. 겔화된 생성물을 플라스크로부터 떠내고, 500mL 이소프로판올/ 1000mL 물 혼합물 중에서 투명한 겔로 팽창시켰다. 겔을 50-메쉬 시이브를 통하여 여과하면서 1000mL 이소프로판올로 6회 세척하였다. 중합체가 약간 단단해지거나 고무상으로 되면, 블렌더(액체로서 이소프로판올 사용)를 사용하여 작은 덩어리로 파쇄하였다. 생성물을 시이브를 통해 여과하고, 꽉 짜서 2일 동안 70℃ 컨벡션 오븐 내의 건조 접시에 두었다. 이 시간 후에, 생성물을 옮기고, 그라인더를 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 2일간 더 상기 오븐 내의 유리 결정화 접시에 다시 두었다. 표 12는 이러한 방식으로 제조된 중합체의 일반적인 mole% 조성을 제공한다.

표 12의 중합체는 상기 방법을 사용하여 제조하였다.

표 12

실시예 번호	메타크릴아미드 (mole%)	TMAEMC (mole %)	옥타데실 메타크릴레이트 (mole %)	메틸렌비스 메타크릴아미드 (mole %)
201	0	98	2	2
202	0	95	5	2
203	0	90	10	2
204	0	85	15	2
205	0	80	20	2
200	20	78	2	2
206	20	75	5	2
207	20	70	10	2
208	35	63	2	2
209	35	60	5	2
210	35	55	10	2
211	50	48	2	2
212	50	45	5	2
213	50	40	10	2

실시예 214: 메타크릴아미드(20mole%)/TMAEMC(75mole%)/도데실메타크릴레이트(5mole%)의 메타크릴레이트 메틸렌비스메타크릴아미드(2mole%) 가교된 중합체의 제조

콘덴서, 기계적 교반기, 수욕 및 질소 버블러가 장착된 1리터들이 가지 셋달린, 2-부분 반응 플라스크에 트리메틸아미노에틸 메타크릴레이트 클로라이드(TMAEMC) 약 75% 수용액(83.97g, 404.86mmole), 도데실 메타크릴레이트(6.85g, 26.96mmole), 메타크릴아미드(9.18g, 108.0mmole), 및 에탄올(400mL)을 첨가하였다. 단량체 고체의 총량은 100g이어야 한다. 이것에 총 단량체의 2mole% N,N'-메틸렌비스메타크릴아미드(1.96g, 10.79mmole)를 추가로 첨가하였다. AIBN[2,2'-아조비스(2-메틸-프로피오니트릴)] 0.275g을 첨가하기 전에 20분 이상 동안 실온에서 단량체 혼합물을 통하여 질소를 버블링시켰다. 이 시점에서 질소가 혼합물을 덮도록 하고, 70℃까지 열을 가하였다. 중합체가 겔화되기 시작하면 교반을 중지하였다; 70℃에서 총 가열 시간은 약 5시간이었다. 그 다음에 중합체를 실온까지 냉각시키고, 하룻밤 방치하였다. 겔화된 생성물을 플라스크로부터 떠내고, 500mL 이소프로판올/ 1000mL 물 혼합물 중에서 투명한 겔로 팽창시켰다. 겔을 50-메쉬 시이브를 통하여 여과하면서 1000mL 이소프로판올로 6회 세척하였다. 중합체가 약간 단단해지거나 고무상으로 되면, 블렌더(액체로서 이소프로판올 사용)를 사용하여 작은 덩어리로 파쇄하였다. 생성물을 시이브를 통해 여과하고, 꽉 짜서 2일 동안 70℃ 컨벡션 오븐 내의 건조 접시에 두었다. 이 시간 후에, 생성물을 옮기고, 그라인더를 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 2일간 더 상기 오븐 내의 유리 결정화 접시에 다시 두었다. 표 13은 이러한 방식으로 제조된 중합체의 일반적인 mole% 조성을 제공한다.

표 13

실시예 번호	메타크릴아미드 (mole%)	TMAEC (mole %)	도데실 메타크릴레이트 (mole %)	메틸렌비스 메타크릴아미드(mole%)
215	0	95	5	2
216	0	90	10	2
217	0	75	25	2
214	20	75	5	2
218	20	70	10	2
219	20	55	25	2
220	35	60	5	2
221	35	55	10	2
222	35	40	25	2
223	50	45	5	2
224	50	40	10	2
225	50	25	25	2

실시예 226: 메타크릴아미드(20mole%)/TMAEMC(80mole%)의 메타크릴레이트메틸렌비스메타크릴아미드(2mole%) 가교된 중합체의 제조

콘덴서, 기계적 교반기, 수욕 및 질소 버블러가 장착된 1리터들이 가지 셋달린, 2-부분 반응 플라스크에 트리메틸아미노에틸 메타크릴레이트 클로라이드(TMAEMC) 약 75% 수용액(90.71g, 437.36mmole), 메타크릴아미드 9.29g (109.29mmole), 및 에탄올 (400mL)을 첨가하였다. 단량체 고체의 총량은 100g이어야 한다. 이것에 총 단량체의 2mole% N,N'-메틸렌비스메타크릴아미드(1.989g, 10.93mmole)를 추가로 첨가하였다. AIBN[2,2'-아조비스(2-메틸-프로피오니트릴)] 0.275g을 첨가하기 전에 20분 이상 동안 실온에서 단량체 혼합물을 통하여 질소를 버블링시켰다. 이 시점에서 질소가 혼합물을 덮도록 하고, 70℃까지 열을 가하였다. 중합체가 겔화되기 시작하면 교반을 중지하였다; 70℃에서 총 가열 시간은 약 5시간이었다. 그 다음에 중합체를 실온까지 냉각시키고, 하룻밤 방치하였다. 겔화된 생성물을 플라스크로부터 떠내고, 500mL 이소프로판올/ 1000mL 물 혼합물 중에서 투명한 겔로 팽창시켰다. 겔을 50-메쉬 시이브를 통하여 여과하면서 1000mL 이소프로판올로 6회 세척하였다. 중합체가 약간 단단해지거나 고무상으로 되면, 블렌더(액체로서 이소프로판올 사용)를 사용하여 작은 덩어리로 파쇄하였다. 해면상의 생성물을 시이브를 통해 여과하고, 압착하여 건조시키고, 2일 동안 70℃ 컨벡션 오븐 내의 건조 접시에 두었다. 이 시간 후에, 생성물을 옮기고, 그라인더를 사용하여 미세한 분말로 분쇄하고, 2일간 더 상기 오븐 내의 유리 결정화 접시에 다시 두었다. 표 14는 이러한 방식으로 제조된 중합체의 일반적인 mole% 조성을 제공한다.

표 14

실시예 번호	메타크릴아미드 (mole %)	TMAEMC (mole%)	메틸렌비스 메타크릴아미드(mole%)
227	0	100	2
226	20	80	2
228	35	65	2
229	50	50	2

생리적 유화제를 함유하는 올리브유 유제를 사용하여 지방-결합성 중합체에 의한 유제 입자의 결합을 측정하는 방법.

지방-결합 검정용 올리브유 유제의 제조

유화제 용액

난황 레시틴 2.54mmol(2.00g) 및 콜레스테롤 1.25mmol(0.483g)을 1리터들이 둥근 바닥 플라스크 내에서 100mL 클로로포름에 용해시키고, 용매를 회전식 기화기를 사용하여 신속하게 제거하였다. 그 결과 플라스틱의 벽에 부착된 레시틴 및 콜레스테롤의 코팅이 생성되었다. 이 필름을 진공 하에서 12시간 동안 유지시켰다. 그 다음에, 하기 담즙산의 나트륨 염을 플라스크에 첨가하였다: 글리코콜산 1.217g(2.496mmole), 타우로콜산 0.895g(1.664mmole), 글리코데옥시콜산 1.766g (3.744mmole), 타우로데옥시콜산 1.302g(2.496mmole). 0.1M 2-[N-모르폴리노]에탄설폰산(MES) 및 0.1M

염화나트륨으로 구성된 수성 완충액을 제조하고, pH를 50% NaOH로 pH=6.5로 조정하였다. 이 수성 완충액 1L를 레시틴 및 콜레스테롤의 코팅을 함유한 플라스크에 첨가하고, 이 혼합물을 3 내지 4시간 동안 교반하였다. 이 시간 동안, 레시틴 및 콜레스테롤의 코팅을 용액에 분산시켰다. 탁한 용액을 결과로서 얻었다.

유제

400mL, 두꺼운 벽의 비이커에 고도로 정제된 산 무함유 올리브유 31.49g, 및 올레산 3.51g을 혼합하였다. 그 다음에 상기한 유화제 용액을 첨가하여 혼합물의 총 중량을 350g으로 하였다. 1-인치, 건조 코팅된 교반봉을 가하여, 혼합물을 기계적으로 2 내지 5분간 교반하였다. 그 다음에, 혼합물에 초음파 2버스트(각 45초, 버스트간에 2분간 자석 교반)로 최대 출력 3/4" 솔리드 호른에서 작동되는 Branson Sonifier 45를 사용하여 조사하였다. 결과물인 유제의 pH를 6.5로 조정하였다(20℃에서). 이러한 방식으로 제조된 유제를 지방 결합 시험에 즉시 사용하였으나, 1주간 냉장고(4℃)에서 보관할 수 있었다.

상기한 생리적 유제를 시험 중합체와 혼합하였을 때, 어떤 경우에는 고형 중합체/지질 복합체가 형성되는 것을 관찰하였다. 생리적인 유제로부터 시험 중합체에 의해 흡수된 지질의 양을 측정하기 위한 시험을 고안하였다.

지질 결합 시험

시험 중합체(25mg)를 용기 중량이 칭량된 20mL 원심 필터 컵에 10 마이크론 폴리프로필렌 메쉬 필터(Whatman VECTASPIN20^{TM} 원심 필터)로 칭량하였다. 그 다음에 시험 도중 용액의 누설을 방지하기 위하여 필터 컵의 바닥을 테이프로 봉하였다. 분석용 피펫을 사용하여 NaCl(0.1M), MES(0.1M)을 함유한 pH=6.5의 수성 완충 용액(3mL)을 필터 컵에 첨가하였다. 필터 컵을 그와 셋트인 원심 튜브에 삽입하고 캡으로 봉하였다. 시험 중합체를 용해 또는 분산시키기 위하여 이 조립품을 1시간 이상 동안 오비탈 진탕기내에서 진탕하였다. 그 다음에 상기한 올리브유 유제(15mL)를 분석용 피펫을 사용하여 필터 컵에 첨가하였다. 캡을 교체하고, 원심 튜브를 1시간 동안 오비탈 믹서 위에서 진탕하였다(250rpm). 그 다음에 원심 필터 컵의 바닥으로부터 테이프를 제거할 수 있도록 원심 필터 장치를 해체하였다. 이를 즉시 재조립하여, 500G의 RCF, 25℃에서 30분간 원심기에서 회전시켰다. 원심 필터 장치를 원심기로부터 옮겨서 해체하였다. 습한 중합체/지질 복합체의 무게 증가를 얻기 위하여 필터 컵을 칭량하였다. 이 물질을 주걱으로 필터 컵으로부터 제거하여 용기 중량이 칭량된 유리 바이알에 두었다. 중합체/지질 샘플의 중량을 얻기 위하여 상기 바이알을 다시 칭량하였다. 그 다음에, 바이알을 원심 기화기에 놓았고, 0.15 토르 이하의 압력이 얻어질 때까지(8 내지 18시간) 진공 하에서 60℃에서 건조하였다. 상기 바이알을 꺼내서 중합체/지질 복합체 샘플의 건조 중량을 얻기 위하여 칭량하였다. 그 다음에 필터 컵에서 원래의 중합체 샘플 25mg에 의해 흡수된 지질의 양을 계산하였다. 이 중량측정 결과를 중합체에 의한 지질 결합의 기준으로서 사용하였고, 하기 표에 중합체의 g당 흡수된 지질 중량으로서 수록하였다.

표 15

실시예 번호	중합체 1g에 의해 흡수된 지질 중량 (g)	실시예 번호	중합체 1g에 의해 흡수된 지질 중량 (g)
카이토산	2.2	92	10.9
10	5.5	94	2.8
13	6.8	96	4.7
14	20	97	4.5
15	44.9	98	1.7
16	3.4	99	5.7
52	3.3	100	3.3
54	4.6	101	11
55	3.8	102	13.4
66	5.9	103	4.3
67	5.9	104	16
69	4.5	105	2.1
70	4.1	107	7.7
72	5.8	108	6.6
75	4.5	109	5.1
76	3.9	110	6.1
78	3	111	4.8
79	3.6	112	3.8
80	12.6	113	60
81	3.1	114	58
83	10	115	58
84	2.7	116	59
85	11.3	117	59
86	2.1	118	60
87	6.5	119	54
88	3.1	120	59
89	6.9	121	60
90	4.5	122	56
91	6.2	123	54

표 15 (계속)

실시예 번호	중합체 1g에 의해 흡수된 지질 중량 (g)	실시예 번호	중합체 1g에 의해 흡수된 지질 중량 (g)
124	50	180	57
125	59	181	68
126	52	182	60
127	56	183	51
128	66	184	65
129	62	185	7
130	60	186	67
131	59	187	27
132	58	188	2
133	59	189	43
134	49	190	10
135	49	191	2
136	43	192	68
137	57	193	67
138	64	194	61
140	63	195	64
141	66	196	16
166	48	197	8
167	59	198	13
168	61	199	5
169	39	202	9
172	61	203	6
173	33	204	15
174	39	205	7
175	65	206	3
176	15	207	22
177	37	208	4
178	21	209	3
179	24		

지방-결합성 중합체의 생체내 시험

실시예 5, 6, 10, 72, 173의 가교 및 비가교된 지방-결합성 중합체 및 카이토산의 분변 중의 지방의 배설을 증가시키는 능력을 6일 기간에 걸쳐 정상 마우스에서 대조군과 비교하여 평가하였다. Sprague-Dawley 수컷 랫트(5 내지 6주 연령)를 개별적으로 수용하고, 15 중량% 라아드가 보급된 표준 설치류 식이로 구성된 분말화된 "고지방식이"를 임의량 섭취시켰다. 동물에게 이 식이를 5일간 섭취시킨 후에, 동물의 체중을 측정하고 처리군 또는 대조군으로 분류하였다(군당 4 내지 6마리, 각군은 동일한 평균 체중을 갖는다). 동물들을 그 식이의 0.0w/w%(대조), 2.0w/w% 또는 5.0w/w% 농도로 "고지방 식이"에 첨가된 시험 화합물로 6일간 처리하였다. 한 시험에서는 카이토산의 분변 지방 배설에 대한 효과를 평가하였다.

랫트의 분변 샘플을 약물 처리 6일중 마지막 3일간 수집하였다. 샘플을 동결 건조하여 미세한 분말로 분쇄하였다. 샘플의 1/2g을 칭량하여 추출 셀로 옮겼다. 샘플을 가속화된 용매 추출기(ASE 200 가속화된 용매 추출기, Dyonex Corporation, Sunnyvale, CA)에서 95% 에탄올, 5% 물 및 100mM KOH로 추출하였다. 샘플을 150℃ 및 1500psi로 17분 동안 추출하였다. 추출물의 분취량을 몰 과량의 HCl을 함유한 시험 튜브에 옮겼다. 그 다음에 샘플을 기화시키고, 2% Triton X-1200, 1% 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 및 0.9% NaCl로 구성된 세정 용액에서 복원시켰다. 그 다음에, 지방산을 비색계 키트(NEFAC, Wako Chemical GmbH, Neuss, Germany)를 사용하여 효소적으로 정량하였다.

표 16은 분변 지방 배설에 대한 수치를 소화된 지방의 백분율로서 포함한다.

표 16: 지방-결합성 중합체의 생체내 효능

실시예 동정	용량 (식이의 w/w%)	소화된 지방의 분변 지방 배설 %
실시예 6-PAA 3% XL, 10% C12	5	40
실시예 6-PAA 3% XL, 10% C12	2	12
실시예 5-PAA 9.4% XL	2	22
실시예 10-PDA 4.5% XL	2	30
실시예 72-PDA 4.5% XL, 11% C12	2	29
실시예 173-TMAEMC (90 mol%) + 옥타데실 메타크릴레이트 (10mol%)	2	20
카이토산	2	8

분변 지방/소비된 지방을 다음과 같이 계산하였다: 효소 검정으로부터 지방산 농도를 mmol/mL로 표시하였다. 그 다음에, 지방산의 총 mmole을 제공하기 위하여 지방산의 mmole/mL에 샘플 500mg으로부터 생성된 추출물의 mL수를 곱하였다. 지방산의 총 mmole에 대한 값을 중쇄 내지 장쇄 지방산의 평균 분자량(270D)을 사용하여 지방산의 총 mg으로 환산하였다. 그 수치를 샘플의 작업중에 이루어진 모든 희석에 대하여 보정하였다. 결과를 분변의 mg/gm으로서 표시한 경우, 지방산의 총 mg에 2를 곱하였다. 결과를 24시간 동안 배설된 지방산의 총 mg으로서 표시한 경우, 분변의 mg/gm 값에 24시간 동안 배설된 분변 중량의 그램을 곱하였다. 결과를 24시간 동안 소비된 백분율로서 배설된 지방을 표시한 경우, 24시간 동안 배설된 지방의 총 중량을 24시간 동안 소비된 지방산의 중량으로 나누고, 100을 곱하였다.

본 발명은 그의 바람직한 구현예를 참조하여 상세하게 제시되고 기술되었으나, 당업자에 의하여 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 요지 및 범위를 벗어나지 않고 형식 및 세부사항에서 다양한 변화가 이루어질 수 있는 것으로 해석될 것이다. 당업자는 통상적인 실험, 본원에서 상세하게 기술된 본 발명의 특정한 구현예의 다수의 균등물만을 사용하여 인식 또는 확인할 수 있다. 이러한 균등물은 청구항의 범위에 포함된 것으로 의도된다.

발명의 효과

상기와 같이, 본 발명은 비만 치료 방법, 식이 지방 흡수의 감소 방법, 및 환자의 과트리글리세라이드혈증의 치료 방법 및 상기 방법에 사용되거나 치료제의 제조에 사용되는 특정 중합체를 제공할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

포유동물에게 경구 투여하여 포유동물의 비만을 치료하기 위한 약제 조성물로서, 상기 조성물이 유효량의 하나 이상의 지방-결합성 중합체를 하나 이상의 리파아제 저해제와 함께 포함하고, 상기 지방-결합성 중합체가 폴리알킬아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리알킬메타크릴레이트, 폴리메타크릴아미드, 폴리-N-알킬아크릴아미드, 폴리-N-알킬메타크릴아미드, 및 이들의 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 중합체의 치환된 유도체인 약제 조성물.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 지방-결합성 중합체가 폴리(디메틸아미노 프로필아크릴아미드), 폴리(트리메틸암모늄 에틸아크릴레이트), 폴리(트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트), 폴리(트리메틸암모늄프로필 아크릴아미드), 폴리(도데실 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 메타크릴레이트) 또는 이들의 공중합체인 약제 조성물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 중합체가 다작용성 공단량체에 의하여 가교되는 약제 조성물.

청구항 4.

제 3항에 있어서, 다작용성 공단량체가 디아크릴레이트, 트리아크릴레이트, 테트라아크릴레이트, 디메타크릴레이트, 디아크릴아미드, 디메타크릴아미드, 디알릴아크릴아미드 및 폴리비닐아렌으로 구성된 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 다작용성 공단량체가 에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 프로필렌 글리콜 디아크릴레이트, 부틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 부틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 메틸렌 비스(메타크릴아미드), 에틸렌 비스(아크릴아미드), 에틸렌 비스(메타크릴아미드), 에틸리덴 비스(아크릴아미드), 에틸리덴 비스(메타크릴아미드), 비스페놀 A 디메타크릴레이트, 비스페놀 A 디아크릴레이트, 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트 및 디비닐벤젠으로 구성된 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 6.

제 3항에 있어서, 가교제의 양이 가교제 및 단량체의 혼합 중량을 기준으로 0.5 내지 25 중량%인 약제 조성물.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 리파아제 저해제가 립스타틴, 테트라하이드로립스타틴 또는 이들의 조합물로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 8.

포유동물에게 경구 투여하여 포유동물의 비만을 치료하기 위한 약제 조성물로서, 상기 조성물이 유효량의 하나 이상의 지방-결합성 중합체를 하나 이상의 리파아제 저해제와 함께 포함하고, 상기 지방-결합성 중합체가 폴리(알릴아민), 폴리(에틸렌이민), 폴리(비닐아민), 폴리(디알릴아민), 폴리알킬렌이민 및 폴리(디알릴메틸아민)으로 구성된 군으로부터 선택된 합성 아민 중합체인 약제 조성물.

청구항 9.

제 8항에 있어서, 아민 중합체가 단량체 및 가교제의 혼합 중량을 기준으로 0.5 중량% 내지 25 중량%의 양으로 존재하는 다작용성 가교제에 의하여 가교되는 약제 조성물.

청구항 10.

제 8항에 있어서, 아민 중합체가 아민 질소의 일부에 결합된 하나 이상의 소수성 부위를 추가로 포함하는 약제 조성물.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 소수성 부위가 1 내지 60%의 아민 질소에 결합되는 약제 조성물.

청구항 12.

제 11항에 있어서, 소수성 부위가 1 내지 30%의 아민 질소에 결합되는 약제 조성물.

청구항 13.

제 10항에 있어서, 소수성 부위가 4개 내지 30개의 탄소를 가진 노르말, 분지형 또는 고리형의 알킬기인 약제 조성물.

청구항 14.

제 13항에 있어서, 소수성 부위가 4 내지 30개 탄소의 알킬기인 약제 조성물.

청구항 15.

제 14항에 있어서, 소수성 부위가 6개 탄소의 알킬기인 약제 조성물.

청구항 16.

제 14항에 있어서, 소수성 부위가 8개의 탄소의 알킬기인 약제 조성물.

청구항 17.

제 14항에 있어서, 소수성 부위가 10개 탄소의 알킬기인 약제 조성물.

청구항 18.

제 14항에 있어서, 소수성 부위가 12개 탄소의 알킬기인 약제 조성물.

청구항 19.

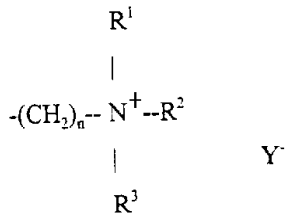
제 14항에 있어서, 소수성 부위가 18개 탄소의 알킬기인 약제 조성물.

청구항 20.

제 8항에 있어서, 아민 중합체가 아민 질소의 일부에 결합된 하나 이상의 양으로 하전된 부위를 추가로 포함하는 약제 조성물.

청구항 21.

제 20항에 있어서, 양으로 하전된 부위가 하기식을 가진 4차 아민-함유 부분을 포함하는 약제 조성물:



상기식에서,

R^1, R^2 및 R^3는 수소 또는 알킬기를 나타내며,

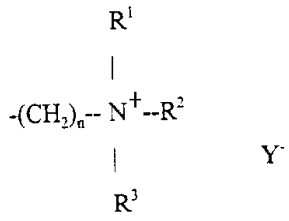
각 R은 독립적으로 1 내지 24개의 탄소 원자의 탄소 원자 사슬 길이를 가진 노르말, 분지형, 치환 또는 비치환된 노르말, 분지형 또는 고리형의 알킬기이고;

n은 3 이상의 값을 가진 정수이며;

Y는 음으로 하전된 반대이온이다.

청구항 22.

제 8항에 있어서, 아민 중합체가 4 내지 24개 탄소의 알킬기를 포함한 하나 이상의 소수성 부위, 및 하기식을 가진 4차 아민-함유 부분을 포함한 하나 이상의 양으로 하전된 부위를 추가로 포함하는 약제 조성물:



상기식에서,

R^1, R^2 및 R^3는 알킬기를 나타내며,

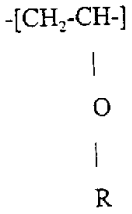
각 R은 독립적으로 1 내지 24개의 탄소 원자의 탄소 원자 사슬 길이를 가진 노르말, 분지형, 치환 또는 비치환된 노르말, 분지형 또는 고리형의 알킬기이고;

n은 3 이상의 값을 가진 정수이며;

Y는 음으로 하전된 반대이온이다.

청구항 23.

제 1항에 있어서, 지방-결합성 중합체가 하기식의 단량체를 포함하는 약제 조성물:



상기식에서, R은 소수성 부위이다.

청구항 24.

제 23항에 있어서, 소수성 부위가 4개 내지 30개의 탄소를 가진 노르말, 분지형 또는 고리형의 알킬기를 포함하는 약제 조성물.

청구항 25.

제 23항에 있어서, 소수성 부위가 4 내지 30개 탄소의 알킬기를 포함하는 약제 조성물.

청구항 26.

제 23항에 있어서, 소수성 부위가 6개 탄소의 알킬기를 포함하는 방법.

청구항 27.

제 1항에 있어서, 지방-결합성 중합체가 리파아제 저해제에 화학적 결합되는 약제 조성물.

청구항 28.

포유동물에게 경구 투여하여 포유동물에서 식이 지방 흡수를 감소시키기 위한 약제 조성물로서, 상기 조성물은 하나 이상의 리파아제 저해제와 함께 치료량의 하나 이상의 지방-결합성 중합체를 포함하고, 상기 지방-결합성 중합체는 (i) 폴리알킬아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리알킬메타크릴레이트, 폴리메타크릴아미드, 폴리-N-알킬아크릴아미드, 폴리-N-알킬메타크릴아미드, 및 이들의 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 중합체의 치환된 유도체이거나; (ii) 폴리(알릴아민), 폴리(에틸렌이민), 폴리(비닐아민), 폴리(디알릴아민), 및 폴리(디알릴메틸아민)로 구성된 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 29.

포유동물에게 경구 투여하여 리파아제 저해제의 투여로 인한 포유동물의 지방설사를 치료하기 위한 약제 조성물로서, 상기 조성물은 치료량의 하나 이상의 지방-결합성 중합체를 포함하고, 상기 지방-결합성 중합체는 (i) 폴리알킬아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리알킬메타크릴레이트, 폴리메타크릴아미드, 폴리-N-알킬아크릴아미드, 폴리-N-알킬메타크릴아미드, 및 이들의 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 중합체의 치환된 유도체이거나; (ii) 폴리(알릴아민), 폴리(에틸렌이민), 폴리(비닐아민), 폴리(디알릴아민), 및 폴리(디알릴메틸아민)로 구성된 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 30.

포유동물에게 경구 투여하여, 지방설사를 치료하기 위한 약제 조성물로서, 상기 조성물은 치료량의 하나 이상의 지방-결합성 중합체를 포함하고, 상기 지방-결합성 중합체는 (i) 폴리알킬아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리알킬메타크릴레이트, 폴리메타크릴아미드, 폴리-N-알킬아크릴아미드, 폴리-N-알킬메타크릴아미드, 및 이들의 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 중합체의 치환된 유도체이거나; (ii) 폴리(알릴아민), 폴리(에틸렌이민), 폴리(비닐아민), 폴리(디알릴아민), 및 폴리(디알릴메틸아민)로 구성된 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 31.

포유동물에게 경구 투여하여 포유동물의 과트리글리세라이드혈증을 치료하기 위한 약제 조성물로서, 상기 조성물은 하나 이상의 리파아제 저해제와 함께 유효량의 하나 이상의 지방-결합성 중합체를 포함하고, 상기 지방-결합성 중합체는 (i) 폴리알킬아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리알킬메타크릴레이트, 폴리메타크릴아미드, 폴리-N-알킬아크릴아미드, 폴리-N-알킬메타크릴아미드, 및 이들의 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 중합체의 치환된 유도체이거나; (ii) 폴리(알릴아민), 폴리(에틸렌이민), 폴리(비닐아민), 폴리(디알릴아민), 및 폴리(디알릴메틸아민)로 구성된 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 32.

포유동물에게 경구 투여하여, 포유동물의 비만을 치료하기 위한 약제 조성물로서, 유효량의 하나 이상의 지방-결합성 중합체를 포함하고, 상기 지방-결합성 중합체는 (i) 폴리알킬아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리알킬메타크릴레이트, 폴리메타크릴아미드, 폴리-N-알킬아크릴아미드, 폴리-N-알킬메타크릴아미드, 및 이들의 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 중합체의 치환된 유도체이거나; (ii) 폴리(알릴아민), 폴리(에틸렌이민), 폴리(비닐아민), 폴리(디알릴아민), 및 폴리(디알릴메틸아민)로 구성된 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 33.

제 1항, 제 8항, 제 28항 및 제 31항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 각각의 지방-결합성 중합체 및 리파아제가 제형화된 키트를 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 34.

제 1항, 제 28항 및 제 31항 중 어느 한 항에 있어서, 지방-결합성 중합체가폴리-N-치환된 아크릴아미드 또는 이들의 공중합체인 약제 조성물.

청구항 35.

제 34항에 있어서, 지방-결합성 중합체가 리파아제 저해제에 화학적 결합되는 약제 조성물.

청구항 36.

제 29항, 제 30항 및 제 32항 중 어느 한 항에 있어서, 지방-결합성 중합체가 폴리-N-치환된 아크릴아미드 또는 이들의 공중합체인 약제 조성물.

청구항 37.

제 13항 또는 제 24항에 있어서, 소수성 부위가 비치환된 약제 조성물.